



Alberto González Villar

Tesis doctoral

**ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL
ASOCIADA AL FUNCIONAMIENTO
COGNITIVO EN PACIENTES CON
FIBROMIALGIA**

Departamento de Psicoloxía Clínica e Psicobioloxía
Facultade de Psicoloxía

Santiago de Compostela

2017



M^a Teresa Carrillo de la Peña, Profesora Titular de Psicobiología de la Universidad de Santiago de Compostela, y Manuel Arias Gómez, Profesor asociado de Neurología en la USC,

INFORMAN:

Que la tesis doctoral titulada "Actividad eléctrica cerebral asociada al funcionamiento cognitivo en pacientes con fibromialgia" ha sido realizada bajo nuestra dirección, por el estudiante D. Alberto González Villar dentro del programa de Doctorado Interuniversitario de Neurociencia. La investigación se ha realizado en el Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología de la Universidad de Santiago de Compostela.

Que el citado trabajo reúne todas las exigencias científicas y formales requeridas por la normativa vigente para optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela.

Por ello, emitimos informe favorable y autorización como trámite preceptivo para su aceptación y defensa pública.

Santiago de Compostela, 8 de Junio de 2017

Fdo. Dra. M^a Teresa Carrillo de la Peña

Fdo. Dr. Manuel Arias Gómez

Fdo. Alberto González Villar



Agradecimientos

Aos meus pais, irmán e avós, non é necesario explicar os motivos. A madriña. A Maite e a gran fortuna que tiven de que fose ela a que marcasse o rumbo deste traballo. Ao grupo de apoio, fonte inesgotable de coñecemento, sempre xuntos! A todos e cada un dos integrantes do comando, o camiño é máis fácil se podes ver as pisadas dos que o fixeron antes. A Verónica e a Erin, dúas boas compañeiras de piso. Ás amizades que se foron perdendo e ás que continúan. A todas as persoas que doaron o seu tempo desinteresadamente para axudar neste proxecto.





Tabla de contenido

Resumen	1
Abstract	5
1. Introducción.....	7
1.1. El dolor	8
1.1.1. Nocicepción y dolor.....	8
1.1.2. El dolor crónico	11
1.2. Fibromialgia: un problema de dolor crónico poco conocido.....	15
1.2.1. Prevalencia, síntomas y diagnóstico	15
1.2.2. Hipótesis patogénicas de la fibromialgia.....	18
1.3. El electroencefalograma como herramienta para el estudio de la actividad cerebral ligada al funcionamiento cognitivo	26
1.4. Alteraciones cognitivas en el dolor y la fibromialgia	32
1.4.1. Relación entre el dolor y procesos atencionales y cognitivos en personas sanas	34
1.4.2. Relación entre el dolor y procesos atencionales y cognitivos en pacientes con dolor crónico.....	38
1.4.3. Influencia del dolor en procesos atencionales y cognitivos en la fibromialgia.	42
1.5. Planteamiento de los diferentes experimentos	50
1.5.1. Inhibición motora reactiva	52
1.5.2. Memoria de trabajo	57
1.5.3. Control cognitivo y ruido neural	61
2. Método	67
2.1. Experimento 1: Inhibición motora reactiva.....	67
2.1.1. Participantes	67
2.1.2. Procedimiento y tarea.....	68
2.1.3. Registro y análisis del EEG.....	71
2.1.4. Análisis estadísticos.....	74
2.2. Experimento 2: Memoria de trabajo	75
2.2.1. Participantes	75
2.2.2. Procedimiento y tarea.....	75

2.2.3. Registro y análisis del EEG	77
2.2.4. Análisis estadísticos.....	80
2.3. Experimento 3: Control cognitivo	80
2.3.1. Participantes	80
2.3.2. Procedimiento y tarea.....	81
2.3.4. Registro y análisis del EEG.....	84
2.3.5. Análisis estadísticos.....	88
3. Resultados	89
3.1. Experimento 1: Inhibición motora reactiva.....	89
3.1.1. Datos socio-demográficos de las participantes.....	89
3.1.2. Datos conductuales	90
3.1.3. Análisis de componentes principales	91
3.1.4. Global Field Power	95
3.2. Experimento 2: Memoria de trabajo	96
3.2.1. Datos socio-demográficos de las participantes.....	96
3.2.2. Datos conductuales	97
3.2.3. Análisis de tiempo-frecuencia.....	97
3.2.4. Conectividad entre localizaciones.....	98
3.3. Experimento 3: Control cognitivo	100
3.3.1. Datos socio-demográficos de las participantes.....	100
3.3.2. Datos conductuales.....	101
3.3.3. Pendiente del PSD	101
3.3.4. Análisis de tiempo-frecuencia.....	103
3.3.5. Conectividad entre localizaciones.....	105
4. Discusión.....	107
4.1. Experimento 1: Inhibición motora reactiva.....	107
4.2. Experimento 2: Memoria de trabajo	112
4.3. Experimento 3: Control cognitivo	118
4.4. Discusión general	125
5. Conclusiones	135
Referencias	137
Abreviaturas	165

Resumen

La fibromialgia (FM) es una enfermedad de dolor crónico generalizado, que suele ir acompañada de otros síntomas como fatiga, trastornos del sueño y alteraciones cognitivas. A pesar de que la disfunción cognitiva produce considerables repercusiones en la vida diaria de los pacientes, hasta la actualidad son escasas las investigaciones realizadas para clarificar qué procesos cognitivos están alterados en la FM y conocer si se correlacionan con un patrón específico de cambio en la actividad eléctrica cerebral.

En el presente trabajo se registró y analizó la actividad electroencefalográfica (EEG) durante la ejecución de diferentes tareas ampliamente utilizadas para la evaluación del funcionamiento cognitivo. En concreto, se utilizaron tres paradigmas diferentes: una tarea de inhibición motora (tarea de señal de *stop*), que activa redes neurales inhibitorias; una tarea de memoria de trabajo (*2-back*), que además exige la implicación de procesos atencionales y activa regiones frontales y parietales; y una tarea de control cognitivo (*Multi-Source Interference Task*), que también activa redes atencionales fronto-parietales. Los dos primeros experimentos se llevaron a cabo en una misma muestra de 35 pacientes con FM y 35 controles sanos, y el tercero en una muestra seleccionada de 18 pacientes con FM y niveles elevados de disfunción cognitiva y 22 controles sanos. Todos los participantes eran mujeres.

Durante la tarea *stop* no se encontraron déficits conductuales o alteraciones en los potenciales relacionados con la inhibición motora. Sin embargo, las pacientes con FM mostraron una menor actividad eléctrica global (medida con el Global Field Power), lo que sugiere una menor dedicación de recursos neurales durante la tarea. En la tarea *2-back* tampoco se observaron déficits conductuales en las pacientes, pero sí una menor modulación de la potencia de alfa posterior (relacionada con el procesamiento atencional visual) y theta medio-frontal (relacionada con el control cognitivo y el esfuerzo mental), además de una menor sincronización de fase de theta entre áreas medio-frontales y el resto de localizaciones registradas. Usando la tarea *MSIT*, se constataron tanto déficits conductuales como diferencias en el EEG, cuyo patrón de actividad fue similar al encontrado en la tarea *2-back* (menor modulación de alfa y theta, menor sincronización); además se observó en las pacientes una menor pendiente de la densidad espectral de potencia, que constituye un índice de mayor ruido neural.

En conjunto, los resultados de los 3 experimentos realizados son consistentes y ponen de manifiesto que las pacientes con FM se caracterizan por una menor asignación de recursos neurales al procesamiento de los estímulos y una actividad cerebral menos sincronizada y coordinada. Estos datos proporcionan evidencia sobre la implicación de áreas cerebrales medio-frontales en la fisiopatología de la FM y, además, permiten explicar las alteraciones cognitivas y de sensibilización central que se observan en esta entidad nosológica. En base a lo anterior, se puede sentar la hipótesis de que aquellos tratamientos

que permitan reducir el nivel de ruido neural y mejorar procesos atencionales y de control cognitivo, podrían mitigar los síntomas de la FM.





Abstract

Fibromyalgia (FM) is a generalized chronic pain disorder characterized by the presence of other symptoms such as fatigue, sleep disorders and cognitive dysfunction. Despite the frequent cognitive complaints and their functional consequences in the patients' daily life, only a few previous investigations have tried to clarify what cognitive processes are altered and which is the pattern of brain electrical activity associated with those alterations.

In the present work, we recorded and analysed the electroencephalographic activity (EEG) during the execution of different tasks widely used for the evaluation of cognitive functioning. In particular we used three different paradigms: a motor inhibition task (*stop signal task*), which activates inhibitory neural networks; a working memory task (*n-back*), which also requires the involvement of attentional processes and activates frontal and parietal regions; and a cognitive control task (Multi-Source Interference Task), which also activates frontal-parietal attentional networks. We used the same sample of 35 patients with FM and 35 healthy controls in the first two experiments, and 18 FM patients with elevated levels of cognitive dysfunction and 22 healthy controls in the third experiment. All the participants were female.

In the *stop-signal task*, we did not find any behavioural deficits or alterations in the event-related potentials associated to motor inhibition. However, FM patients showed lower global electrical activity (measured with Global Field Power),

suggesting a reduced allocation of neural resources to the task. No behavioural deficits were observed in patients during the 2-back task, but there was a lower modulation of posterior alpha (related to visual attentional processing) and mid-frontal theta power (related to cognitive control and mental effort), together with a reduced theta phase synchronization between mid-frontal areas and the other locations registered. Using the MSIT task, we observed both behavioural deficits and alterations in the EEG. The same pattern of EEG activity found in the 2-back task (lower alpha and theta modulation, less synchronization) was confirmed. We also found a flatter slope of the power spectral density in the patients, an indicator of higher neural noise.

Overall, results of the 3 experiments are consistent and show that patients with FM are characterized by less allocation of neural resources to stimulus processing and less synchronized and coordinated brain activity. The data suggest the involvement of mid-frontal brain areas in the pathophysiology of FM and allow to explain cognitive and central sensitization alterations observed in this pathology. Treatments that reduce the level of neural noise and improve attentional processes and cognitive control may contribute to the reduction of FM symptoms.

1. Introducción

La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica que cursa con dolor generalizado y se asocia a otros síntomas como fatiga, trastorno del sueño y alteración cognitiva. Este trastorno afecta aproximadamente al 3% de la población española (Mas, Carmona, Valverde, & Ribas, 2008). Su fisiopatología es poco conocida y los tratamientos disponibles poco eficaces. La disfunción cognitiva producida por la FM se traduce en una amplia variedad de manifestaciones como pérdida de memoria, dificultad para mantener la atención y concentrarse, y dificultad para inhibir información irrelevante. Se calcula que entre el 50% y el 80% de los pacientes con FM manifiestan problemas cognitivos, porcentaje muy superior a lo encontrado en otras patologías con dolor crónico referido a estructuras músculo-esqueléticas (Bertolucci & De Oliveira, 2013). La frecuencia e intensidad de las disfunciones cognitivas en la FM es tal que existe un término específico para hacer referencia a ellas, “*fibro-fog*”. Aunque la disfunción cognitiva reduce notablemente la calidad de vida y la capacidad para trabajar de los pacientes, este es uno de los aspectos menos estudiados de la FM.

En la escasa bibliografía existente se detalla que los pacientes con FM muestran alteraciones en tareas de memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas, además de una baja capacidad para inhibir información distractora (Kravitz & Katz, 2015). Todas estas conclusiones se basan casi exclusivamente en datos conductuales o autoinformes, por lo que se considera muy necesario

complementar este campo de estudio con índices objetivos del funcionamiento cognitivo de los pacientes, propósito fundamental de esta investigación. En este sentido, el registro del electroencefalograma, al permitir estudiar de forma no invasiva los dinamismos electrofisiológicos del cerebro durante la realización de tareas relacionadas con procesos cognitivos, puede aportar información relevante sobre el origen de la disfunción cognitiva en la FM.

En la primera parte de este trabajo se revisa la función nociceptiva y las alteraciones que se observan en los pacientes con dolor crónico. En una descripción sucinta de la FM como entidad nosológica, se prestará una especial atención a los trastornos cognitivos que muestran estos pacientes. Se tratará de explicar por qué el registro de la actividad eléctrica cerebral puede ayudar a mejorar el conocimiento de tales alteraciones cognitivas. También se describen los paradigmas de estimulación que se utilizaron en el trabajo en el que se sustenta esta tesis. En la última parte de la introducción se exponen las hipótesis y objetivos de cada uno de los estudios llevados a cabo.

1.1. El dolor

1.1.1. Nocicepción y dolor

Una de las funciones fundamentales del sistema nervioso es el procesamiento de la sensibilidad dolorosa que hace que el sujeto tenga conciencia sobre

estímulos perjudiciales o potencialmente dañinos para su organismo. Así pues, la percepción y vivencia del dolor (nocicepción) contribuye a la protección y supervivencia del organismo, provocando respuestas de evitación o de cuidado, con el fin de alejarse de la fuente del dolor o recuperarse de posibles lesiones, respectivamente.

De forma general, el primer paso de la nocicepción comienza con la acción de estímulos mecánicos, térmicos o químicos que pueden dañar los tejidos (Sherrington, 1906). Este tipo de estimulación produce la activación de receptores periféricos (nociceptores) que transducen la energía de los estímulos en señales eléctricas. La sensibilidad dolorosa se transmite principalmente por fibras nerviosas mielínicas (A δ) y amielínicas (C), desde su campo receptivo hasta el asta dorsal de la médula espinal (o los núcleos del trigémino para la sensibilidad facial), lugar donde establecen sinapsis con neuronas aferentes de segundo orden, que envían proyecciones a diversas regiones encefálicas, tales como la sustancia gris periacueductal, la formación reticular y el tálamo; en todas ellas se establecen sinapsis con neuronas de tercer orden. Finalmente, la sensibilidad dolorosa llega a distintas áreas la corteza cerebral, dando lugar a la activación de una red de neuronas de cuarto orden.

En la práctica clínica el dolor se divide en nociceptivo, que es el tipo más frecuente de dolor y deriva de la estimulación de las terminaciones nerviosas libres, y neuropático, que está propiciado por una disfunción del propio sistema nociceptivo. Así pues, el dolor puede ser también una experiencia consciente que

puede suceder sin la activación de los nociceptores (Iannetti & Mouraux, 2010). Sin embargo, la actividad cortical es una condición necesaria para la percepción y experiencia del dolor (Treede, Kenshalo, Gracely, & Jones, 1999). Uno de los problemas en este campo de estudio ha sido la dificultad para identificar las áreas corticales implicadas en la percepción del dolor. En 1989, Melzack introdujo el término neuromatriz, que definió como “una red neuronal que genera patrones, procesa información que fluye a través de ella y crea el patrón que produce la sensación de un cuerpo con conciencia de sí mismo” (Melzack, 2005). Posteriormente, el término neuromatriz derivó en su versión específica para la percepción del dolor, denominándose “matriz del dolor” (*pain matrix*), entendida como una red dedicada al procesamiento del dolor, en la que el flujo e integración de información a través de sus áreas produce la sensación dolorosa (Tracey, 2005). En estos últimos años y gracias a los estudios de neuroimagen, se ha avanzado mucho en el conocimiento de las áreas cerebrales que forman parte de la matriz del dolor. Además de la corteza parietal somatosensorial primaria y secundaria, aparentemente más implicadas en aspectos discriminativos (localización, duración e intensidad) (Chudler, Anton, Dubner, & Kenshalo, 1990), hay otras regiones como el córtex prefrontal, la ínsula o la corteza cingulada anterior (CCA) (McMahon, Koltzenburg, Tracey, & Turk, 2013), responsables de la dimensión cognitivo-emocional del dolor (Rainville, Duncan, Price, Carrier, & Bushnell, 1997). Sin embargo, cabe destacar que muchas de estas áreas no se dedican en exclusiva al procesamiento nociceptivo por lo que el término “matriz del dolor” debe utilizarse con cautela (Liberati et al., 2016).

La experiencia del dolor depende de la interacción entre vías ascendentes que transmiten la sensibilidad dolorosa y vías transversales descendentes que ejercen efectos moduladores sobre esa información nociceptiva (Staud, 2012). En este sentido, existen proyecciones descendentes, fundamentalmente desde la sustancia gris periacueductal hacia el asta dorsal medular, en las que intervienen agentes opioides, cannabinoides, serotoninérgicos y noradrenérgicos que modulan la transmisión nociceptiva ascendente (Lau & Vaughan, 2014; Ossipov, Dussor, & Porreca, 2010). La sustancia gris periacueductal recibe numerosas proyecciones de áreas corticales como la CCA, ínsula o amígdala, lo que sugiere que la modulación del dolor se puede iniciar en dichas áreas corticales. De hecho, se han propuesto dos vías de inhibición descendente: una con origen en la CCA, que envía proyecciones a la corteza prefrontal y desde aquí a la sustancia gris periacueductal, y otra desde la ínsula, con proyecciones a la amígdala y de ésta a la sustancia gris periacueductal (Schweinhart & Bushnell, 2010). La implicación en la modulación descendente de áreas corticales superiores relacionadas con procesos de cognición y atención explica por qué la experiencia de dolor puede reducirse o amplificarse en función de procesos atencionales, emocionales, de recompensa o de expectativa ante el dolor.

1.1.2. El dolor crónico

El dolor pasa a ser crónico cuando persiste tras terminar el periodo normal de curación, perdiendo así su valor adaptativo (Merskey & Bogduk, 1994). Existen numerosos estados de dolor crónico dependiendo de la zona afectada y del tipo

de daño, aunque a menudo las manifestaciones clínicas son una combinación de múltiples afecciones de dolor (Apkarian, Baliki, & Geha, 2009). Se estima que alrededor de 370.000 españoles sufren de dolor crónico y que el coste total que ocasiona ronda el 2.5% del PIB (Torralba, Miquel, & Darba, 2014). En esta estimación se incluyen tanto los costes directos (uso de recursos sanitarios y consumo de medicación), como los indirectos (bajas e incapacidad laboral). El padecimiento de dolor crónico se asocia a una pobre calidad de vida, mala calidad del sueño, alteraciones cognitivas, mayor absentismo laboral y pérdida de trabajo, e incluso depresión y suicidio. A pesar de la numerosa investigación realizada en este campo, los tratamientos para el dolor crónico siguen siendo poco efectivos (Gatchel, McGeary, McGeary, & Lippe, 2014).

Según la reciente propuesta para la clasificación del dolor crónico llevada a cabo por la IASP Task Force (Treede et al., 2015), podemos dividir el dolor crónico en 7 categorías principales: -*Dolor crónico en el cáncer*, con entidad propia dado el tratamiento específico que requiere. -*Dolor crónico post-quirúrgico o post-traumático*, que persiste más allá del proceso de curación normal tras una cirugía o lesión. -*Dolor neuropático crónico*, causado por una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial. -*Dolor crónico de cabeza u orofacial*, definido como el dolor de cabeza u orofacial que sucede al menos en la mitad de los días de los 3 últimos meses. -*Dolor visceral crónico*, que se origina en las cavidades torácica, abdominal, pélvica, o en órganos internos del cuello o la cabeza. -*Dolor musculoesquelético crónico*, que es debido a una dolencia en los huesos, articulaciones, músculos o tejidos blandos. -*Dolor crónico primario*. En esta última

categoría se encuadran patologías como dolor de espalda, dolor generalizado crónico, síndrome de colon irritable y la FM, para los que no existe una prueba diagnóstica definitiva y que no pueden ser encuadrados en otra categoría como dolor neuropático o musculoesquelético. Así pues, se realiza un diagnóstico de dolor crónico primario cuando una o más regiones anatómicas tienen dolor persistente durante más de tres meses, asociado con alteraciones emocionales o una discapacidad funcional significativa (que interfiere con las actividades de la vida diaria y la participación en actividades sociales) y que no se puede explicar mejor por otras condiciones de dolor crónico. Esta es una nueva entidad diagnóstica en la clasificación del dolor creada ante la inexistencia de una etiología conocida en muchas formas de dolor crónico.

Los problemas de dolor crónico son el resultado de la interacción entre una predisposición genética y factores ambientales y psicológicos, que producen alteraciones en el sistema nociceptivo y provocan la cronicidad del dolor. Estos problemas se han relacionado con mecanismos de plasticidad neuronal no adaptativos. A nivel periférico se han descrito alteraciones y cambios en la sensibilidad de los nociceptores (Serra et al., 2014). A nivel de la médula espinal se han descrito reorganización de las conexiones, gliosis, apoptosis neuronal, cambios moleculares y gliales que propician una disminución del umbral del dolor (Woolf, 2011). Finalmente, a nivel encefálico también se han observado alteraciones, como modificaciones del volumen de la sustancia blanca y gris, y alteraciones en la actividad cerebral (Apkarian & Scholz, 2006; Henry, Chiodo, & Yang, 2011). La presencia de dolor crónico primario se ha relacionado con

procesos de sensibilización central (Woolf, 2011) y también con disfunción en los mecanismos de inhibición descendente (Staud, Robinson, & Price, 2007). La sensibilización central se entiende como la alteración o amplificación del dolor, en grado, duración y extensión, de forma que el dolor percibido acaba por no representar de forma precisa la cualidad del estímulo nociceptivo, sino el estado funcional de los circuitos neurales del dolor (Woolf, 2011). La hipersensibilidad causada por esta amplificación de la comunicación neural en las vías del dolor explica que no sea necesaria la presencia de un estímulo nociceptivo para sentir dolor, y también que estímulos no dolorosos sean percibidos como tales (alodinia) o que exista una respuesta aumentada a estímulos que superan el umbral de dolor (hiperalgesia).

Existe una relación estrecha entre la atención y el inicio y mantenimiento del dolor crónico. El dolor agudo e intermitente es un síntoma común que todo el mundo ha padecido en algún momento. Sin embargo en algunas personas este dolor continúa persistiendo y se inicia un patrón disfuncional de interferencia con sus actividades de la vida diaria. Según el modelo de evitación y miedo, el dolor inicia un conjunto de respuestas conductuales, afectivas y emocionales que pueden exacerbar el dolor y la discapacidad. Si el paciente interpreta el dolor como no amenazante y pasajero, tras un periodo de actividad disminuida esa persona volverá a sus actividades físicas normales de la vida diaria. Sin embargo, la interpretación del dolor como una catástrofe y como una señal de daño grave sobre el cual uno tiene poco control, causará un miedo excesivo hacia el dolor, que conduce a una evitación gradual de actividades físicas consideradas

potencialmente dolorosas. Dado que la evitación impide ajustar las expectativas a las experiencias reales, estos pacientes tendrán tendencia a sobreestimar su dolor futuro y sus posibles consecuencias negativas. Además, este tipo de personas tendrán una tendencia a escanear su cuerpo en busca de señales de dolor (Crombez, Van Damme, & Eccleston, 2005), que constituirán una prioridad en su procesamiento sensorial y causarán una “hipervigilancia” hacia el dolor. La presencia continuada de evitación e hipervigilancia puede ser un círculo vicioso que a largo plazo creará más dolor, sufrimiento y discapacidad (Crombez, Eccleston, Damme, Vlaeyen, & Karoly, 2012).

1.2. Fibromialgia: un problema de dolor crónico poco conocido

1.2.1. Prevalencia, síntomas y diagnóstico

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico caracterizado por dolor generalizado, cuyas causas no se conocen con exactitud y para el que no existe un tratamiento eficaz. Esta patología afecta a entre el 2-8% de la población y se ha encontrado en todos los grupos étnicos (Clauw, 2010). Su prevalencia aumenta con la edad y es diagnosticada fundamentalmente en mujeres.

Desde el siglo XVI aparecen en la literatura médica europea descripciones de dolor musculoesquelético crónico, siendo una de las quejas colectivas más frecuentes desde la segunda mitad del siglo pasado. En 1884, Beard, un neurólogo norteamericano, acuñó el término “neurastenia” para referirse al dolor generalizado crónico, y atribuyó sus síntomas al estrés de la vida moderna. Más adelante, en 1904, Gowers introdujo el término “fibrositis”, haciendo referencia a una condición dolorosa cuya causa parecía ser la inflamación de fibras musculares y tendinosas. Sin embargo, dado no se observaron cambios patológicos consistentes que indicasen inflamación, el término “fibrositis” se fue perdiendo con el paso de los años. Posteriormente, en los años 70, Smythe y Moldofsky, comenzaron a publicar sus estudios en donde describían la sensibilización central como un mecanismo implicado en la cronicidad del dolor, y el término “fibrositis” pasó a ser reemplazado por “fibromialgia” o “síndrome fibromiálgico”, dado que comenzó a haber evidencias de que inflamación de las fibras no era parte de esta condición (Arias, 2008; Inanici & Yunus, 2004; Smythe & Moldofsky, 1977; White & Harth, 2001).

Los criterios diagnósticos de la FM fueron propuestos originalmente en 1990 tras un estudio multicéntrico supervisado por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). Estos criterios exigían la presencia de dolor generalizado durante al menos 3 meses, junto con dolor a una presión inferior a 4 Kg/cm² en al menos 11 de 18 puntos sensibles (*tender points* o puntos gatillo) (Wolfe et al., 1990). El establecimiento de unos criterios diagnósticos posibilitó la selección de

poblaciones experimentales más uniformes y como consecuencia, un notable crecimiento del número de investigaciones sobre este síndrome.

Sin embargo, estos criterios no están exentos de problemas, concretándose en dos críticas principales: por una parte, se ha indicado que ignoran síntomas comórbidos como los trastornos del sueño o la fatiga, esenciales para el diagnóstico de la FM; por otra, está la complejidad de la exploración de los puntos gatillo, que no siempre se realiza de forma correcta por todos los especialistas médicos. Con el fin de superar estas limitaciones, en 2010 la ACR hizo una propuesta provisional de nuevos criterios diagnósticos. Los nuevos criterios no incluyen la presencia de puntos gatillo y se centran en la existencia de síntomas (Wolfe et al., 2010). Estos nuevos criterios contienen 2 componentes: El índice de dolor generalizado (o WPI por sus siglas en inglés *Widespread Pain Index*) y la escala de severidad de síntomas (o SSS por sus siglas en inglés *Symptom Severity Score*). El WPI evalúa la cantidad de áreas corporales con dolor en los últimos 3 meses, y tiene un rango de 0 (Ninguna área con dolor) a 19 (Todas las áreas con dolor). Por su parte, la SSS incluye la presencia de 3 síntomas centrales (fatiga, alteraciones cognitivas y trastornos del sueño), y una subescala con numerosos síntomas somáticos (i.e. Síndrome de colon irritable, náuseas, sequedad en las mucosas, picores en la piel...). Existe una versión autoinformada para evaluar la severidad de la fibromialgia de acuerdo con estos criterios (Carrillo-de-la-Peña, Triñanes, González-Villar, Romero-Yuste, et al., 2015; Wolfe et al., 2011).

Así pues, aunque el dolor es el síntoma central de la FM, está ampliamente reconocido que sus manifestaciones clínicas suelen ser más complejas. La FM a menudo se acompaña de otras alteraciones como trastornos del sueño, fatiga, trastornos afectivos o disfunción cognitiva, que limitan seriamente la calidad de vida de estos pacientes. A pesar de que las quejas cognitivas han sido recientemente reconocidas como uno de los síntomas centrales de la patología, la realidad es que han sido menos estudiadas que el resto de los síntomas (Perrot & Russell, 2014). Los trastornos cognitivos tienen consecuencias importantes, ya que se relacionan con riesgo aumentado de accidentes al realizar actividades de la vida diaria que requieren demandas atencionales elevadas; también se asocian con una mayor incidencia de trastornos del estado de ánimo (McCracken & Iverson, 2001; Roth, Geisser, Theisen-Goodvich, & Dixon, 2005).

1.2.2. Hipótesis patogénicas de la fibromialgia.

Se han propuesto diversas hipótesis para explicar las causas de esta enfermedad aún poco conocida.

Por un lado se la relaciona con un proceso de sensibilización central (Desmeules et al., 2003), anteriormente mencionado y entendido como un aumento de la excitabilidad y eficacia sináptica de neuronas en vías nociceptivas centrales. Esto explicaría por qué estímulos no nociceptivos (como un toque suave o movimiento) pueden llegar a causar dolor (alodinia), y también la mayor sensación de dolor ante estímulos por encima del umbral (hiperalgesia), ambos

procesos característicos de pacientes con FM (Woolf, 2011). En estos pacientes se ha estudiado mucho el fenómeno de “*wind-up*”, entendido como el aumento de la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal causada tras la presentación repetida de estímulos dolorosos. Aunque la repetición de estímulos provoca un aumento en la intensidad percibida (sumación temporal) también en sujetos sanos, este incremento de la intensidad del dolor parece estar regulado al alza en la FM (Staud, Vierck, Cannon, Mauderli, & Price, 2001).

Por otro lado, se ha señalado que en la fibromialgia existe una disfunción de los mecanismos centrales de inhibición del dolor. El control inhibitorio nociceptivo difuso, actualmente conocido como “modulación condicionada por el dolor” (o CPM por sus siglas en inglés *Conditioned Pain Modulation*), es un mecanismo mediante el cual la presencia de un estímulo nociceptivo causa la inhibición del dolor ante otro estímulo nociceptivo presentado en regiones distantes. Aparentemente esta inhibición se pone en marcha mediante aferencias nociceptivas que activan estructuras del tallo cerebral y éstas a su vez activan vías inhibitorias descendentes, cuyo resultado es la inhibición de la información nociceptiva procedente de otras áreas del cuerpo (Le Bars, Villanueva, Bouhassira, & Willer, 1992). El nivel de activación del CPM se mide como la diferencia entre la evaluación del dolor al estímulo nociceptivo antes y después de la presentación del otro estímulo doloroso. Existen numerosas evidencias de que los pacientes con FM muestran menores niveles de inhibición nociceptiva difusa que controles sanos o que otras patologías de dolor crónico (Gerhardt, Eich, Treede, & Tesarz, 2017; Julien, Goffaux, Arsenault, & Marchand, 2005; Schoen et

al., 2016). En definitiva, la evidencia muestra que los mecanismos encargados de modular la respuesta de la médula espinal ante estimulación nociceptiva parecen estar regulados a la baja en la FM (Julien et al., 2005).

A nivel del sistema nervioso central se han encontrado alteraciones morfológicas en numerosas áreas encefálicas. Por ejemplo Jensen et al., (2013) encontraron un menor volumen de sustancia blanca en la CCA y la corteza orbitofrontal lateral izquierda de los pacientes con FM. En cuanto al volumen o grosor de sustancia gris se ha encontrado tanto un aumento como una reducción en diferentes localizaciones encefálicas. Se ha observado un aumento de sustancia gris en corteza orbitofrontal, cerebelo, corteza cingulada o áreas somatosensoriales secundarias y una reducción en el giro temporal superior, tálamo, amígdala, sustancia gris periacueductal, ínsula y putamen (Burgmer et al., 2009; Diaz-Piedra, Guzman, Buena-Casal, & Catena, 2016; Hsu et al., 2009; Sawaddiruk, Paiboonworachat, & Chattipakorn, 2017; Schmidt-Wilcke et al., 2007). Aunque estos informes sugieren que existen cambios significativos en la morfología encefálica de los pacientes con FM, en general hay poca convergencia en los resultados de morfometría, mostrando bajos niveles de replicabilidad entre estudios, por lo que se necesitan más investigaciones que proporcionen mayores evidencias en este campo de la neuroimagen estructural.

Estudios previos de resonancia magnética funcional (fMRI por sus siglas en inglés *functional Magnetic Resonance Imaging*) utilizando estimulación nociceptiva han encontrado un patrón similar de activación en regiones

relacionadas con el procesamiento del dolor entre FM y controles, aunque con menor umbral para activar estas redes en los pacientes (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002). Esos resultados son similares a los obtenidos por Pujol et al. (2009), que observaron que ante un estímulo de intensidad media los pacientes con FM mostraban una activación completa de la red del dolor, mientras que en los controles solamente se activaba la corteza somatosensorial. Los estudios existentes sugieren que las diferencias entre controles sanos y pacientes con dolor crónico aparecen fundamentalmente en las regiones implicadas en el componente emocional del dolor: en esta línea, se ha encontrado que los pacientes FM muestran una mayor respuesta BOLD (*blood-oxygen-level dependent*) en la corteza insular (Cook et al., 2004; Kim et al., 2011) o en la CCA, áreas motoras suplementarias y tálamo cuando se presentan estímulos dolorosos (Burgmer et al., 2009). También se ha visto que la actividad en áreas como corteza medial frontal, cerebelo, claustró, CCA dorsal o corteza prefrontal dorsolateral correlacionaba positivamente con un mayor catastrofismo hacia el dolor (Gracely et al., 2004).

Además de los cambios morfológicos y de patrones de activación cerebral, también se han encontrado alteraciones en conectividad funcional en pacientes FM. Cifre et al. (2012) encontraron valores de conectividad alterados (al alza y a la baja) dentro de diferentes áreas relacionadas con el dolor. Además, también observaron una correlación negativa entre los valores de depresión y la conectividad entre sustancia gris periacueductal-CCA y sustancia gris periacueductal-tálamo. Flodin et al. (2014) encontraron menor conectividad entre

redes relacionadas con el procesamiento del dolor y redes sensitivo-motoras en estado de reposo. Jensen et al. (2012) observaron menor conectividad en áreas implicadas en la inhibición descendente del dolor durante la presentación de estímulos nociceptivos.

En conjunto, todos estos datos conducen a la conclusión de que en la FM hay un menor umbral de activación en áreas cerebrales del dolor, señalando a áreas cinguladas, frontales é ínsula como zonas relevantes en la fisiopatología de la enfermedad, áreas que a su vez parecen estar implicadas en aspectos emocionales y en la inhibición descendente del dolor.

Aunque la implicación de mecanismos centrales en la FM está ampliamente reconocida tanto por clínicos como por investigadores, esta no es la única hipótesis explicativa propuesta en la actualidad. A pesar de que se ha descartado que la FM se deba a problemas musculoesqueléticos periféricos, si que se han propuesto diversas alteraciones a nivel periférico con aparente origen neurogénico. Por ejemplo se han encontrado niveles alterados de sustancia P, un neuropéptido inflamatorio liberado por las fibras C cuando son activadas (De Stefano et al., 2000), y de algunas citoquinas inflamatorias (Rodríguez-Pintó, Agmon-Levin, Howard, & Shoenfeld, 2014). También se han encontrado alteraciones en el funcionamiento y estructura de fibras finas, y un menor número de fibras no mielinizadas en la piel de los pacientes afectados (Giannoccaro, Donadio, Incensi, Avoni, & Liguori, 2014; Kosmidis et al., 2014; Serra et al., 2014; Üçeyler et al., 2013). Aunque estas alteraciones periféricas pueden ser explicadas

por mecanismos de inflamación neurogénica, queda por determinar si la neuroinflamación observada en la FM es un epifenómeno o un mecanismo patofisiológico por sí mismo (Littlejohn, 2015).

También se ha señalado la implicación de factores genéticos en base a la mayor agregación familiar encontrada. Buskila, Neumann, Hazanov, & Carmi (1996) encontraron que el 28% de los hijos de pacientes con FM también padecían la enfermedad. Asimismo se ha observado que los casos de agregación familiar en la FM son 8,5 veces superior al observado en otras entidades que producen dolor crónico, como la artritis reumatoide (Arnold et al., 2004); estos hechos indican que hay factores genéticos que median en la aparición y desarrollo de esta patología. Se ha encontrado que en pacientes con FM existe mayor frecuencia de algunos polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de la serotonina (Bondy et al., 1999; Cohen, Buskila, Neumann, & Ebstein, 2002; Offenbaecher et al., 1999). Otros estudios han relacionado polimorfismos en el gen de la *COMT* (una enzima que inactiva los neurotransmisores catecolaminérgicos, como la dopamina, adrenalina y noradrenalina) con la presencia de la patología. El polimorfismo de la *COMT* más comúnmente estudiado es la variante genética *rs4680* (Val158Met), que además parece estar relacionada con la intensidad del dolor (Martínez-Jauand et al., 2013; Matsuda et al., 2010; Vargas-Alarcón et al., 2007). También se han encontrado alteraciones en genes codificantes de receptores de la dopamina, un neurotransmisor implicado en la modulación del dolor (Buskila et al., 2004). Además de estos, se han identificado alteraciones en otros genes, como mutaciones *nonsense* en *C11ORF40* y *ZNF77* (Feng et al.,

2013), *SCN9A* (Vargas-Alarcon et al., 2012) o *GCH1* (Kim et al., 2013). Recientemente se han realizado dos trabajos utilizando estudios de asociación de genoma completo (o GWAS por sus siglas en inglés *genome-wide association study*). Por un lado, Smith et al. (2012) encontraron diferencias significativas en la frecuencia de los alelos de tres genes *GABRB3* (relacionado con rutas gabaérgicas), *TAAR1* (receptor de aminas, parcialmente activado por la dopamina y la serotonina) y *GBP1*. Por contra, Docampo et al. (2014) no encontraron ningún polimorfismo que estuviese significativamente relacionado con la susceptibilidad a la FM. En conclusión, aunque hay algunas evidencias genéticas que implican sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos o catecolaminérgicos, dada la cualidad multigénica de la FM y el escaso tamaño de muestra de los trabajos realizados, se necesitan estudios con mayor potencia estadística para corroborar los datos existentes y/o encontrar nuevos genes candidatos que expliquen la patología.

Finalmente, se han documentado diversos sucesos vitales que parecen desencadenar la FM. Entre ellos está la presencia de traumas físicos (Waylonis, Ronan, & Gordon, 1994), infecciones víricas (Buskila, Gladman, Langevitz, Urowitz, & Smythe, 1990; Leventhal, Naides, & Freundlich, 1991) y otras experiencias vitales estresantes (Boisset-Pioro, Esdaile, & Fitzcharles, 1995). Además, características psicológicas como el catastrofismo, se han relacionado con síntomas más exagerados de la enfermedad y, como se ha indicado previamente, con alteraciones en el sistema nervioso central (Cook et al., 2004).

En definitiva, aunque la causa de la FM sigue siendo desconocida, la investigación actual sugiere la implicación de mecanismos del sistema nervioso central en su etiopatogenia (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002; Phillips & Clauw, 2011). El desarrollo de este estado mórbido posiblemente sea resultado de la interacción entre la predisposición genética y las experiencias vitales del paciente.

El estudio de las alteraciones cognitivas en la FM puede contribuir a comprender la fisiopatología de esta enfermedad y a clarificar la implicación de los mecanismos del sistema nervioso central. A continuación revisaremos la literatura existente sobre dolor y alteraciones cognitivas, tanto en personas sanas como en pacientes con dolor crónico, siempre tratando de comprender los mecanismos cerebrales que permitan explicar dicha relación. Como paso previo, vamos a detenernos brevemente a exponer los fundamentos de las técnicas de registro y análisis de la actividad eléctrica cerebral, puesto que es la herramienta utilizada en esta investigación para clarificar la disfunción cognitiva en la fibromialgia.

1.3. El electroencefalograma como herramienta para el estudio de la actividad cerebral ligada al funcionamiento cognitivo

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica del encéfalo realizado desde electrodos colocados en el cuero cabelludo. Es una herramienta no invasiva y de bajo coste, muy útil para obtener información sobre diversos procesos cognitivos que se producen entre la presentación del estímulo y la ejecución de la respuesta. Aunque estos procesos pueden ser del orden de milisegundos, se puede capturar información sobre la dinámica de los mismos gracias a su elevada resolución temporal en comparación con otras técnicas como la resonancia magnética funcional. Debido a estas características y a su sencillez, el EEG se ha convertido en una de las técnicas de imagen cerebral más relevantes en neurociencia (Cohen, 2017).

Se cree que la actividad eléctrica que se registra con el EEG surge de la actividad sináptica sincronizada en poblaciones de neuronas corticales, principalmente de la actividad de neuronas piramidales que están organizadas en columnas corticales (Lopes da Silva, 2013). Estas neuronas crean una corriente extracelular, y dado que suelen estar en la misma orientación, cuando grupos de miles o millones de ellas producen potenciales post-sinápticos de forma sincronizada se puede registrar un cambio de voltaje desde el cuero cabelludo. Antes de ser registrada por los electrodos, la señal eléctrica debe atravesar las

meninges, cráneo y piel, lo cual crea cierta distorsión de la señal original. Esto provoca un problema de interpretación del origen neural de la actividad registrada y es una de las razones de la baja resolución espacial de la técnica.

Desde que, en el año 1928, Hans Berger detectara actividad alfa en el cuero cabelludo de un ser humano, se ha observado actividad eléctrica oscilatoria en los cerebros de numerosas especies de mamíferos. Estas oscilaciones van desde frecuencias muy bajas (con periodos en el rango de minutos), a frecuencias muy altas (alcanzando los 600 Hz). Todas las frecuencias (desde 0,02 a 600 Hz) están presentes de forma continua en el encéfalo, y dado que un único generador no puede dar lugar a un rango de frecuencias tan amplio, es necesaria la cooperación de diferentes estructuras para tal fin, aunque también diferentes estructuras pueden dar lugar a la misma actividad oscilatoria (Penttonen & Buzsáki, 2003). Aparentemente, la combinación de conexiones tálamo-corticales y córtico-corticales son las que guían la actividad oscilatoria sincronizada que da lugar al EEG (Buzsáki, 2006).

Una característica importante del EEG es que existen retrasos en la transmisión de la información dada la limitada velocidad a la que se propagan los potenciales de acción a lo largo de los axones. Estos retrasos se producen en conexiones entre áreas corticales distantes (aproximadamente entre 10 y 30 ms), pero también entre conexiones locales (entre 1 y 10 ms) (Nunez & Srinivasan, 2006). Los retrasos en la transmisión de información hacia localizaciones distantes explican que no se puedan sincronizar dos áreas distantes en actividades

oscilatorias rápidas. Por tanto, las oscilaciones con frecuencias lentas permiten una ventana temporal mayor para enviar información a localizaciones distantes y de esta forma sincronizar la actividad entre ellas. Las oscilaciones lentas implican áreas cerebrales mayores o más distantes, mientras que las oscilaciones más rápidas implican áreas cerebrales más pequeñas (Schroeder & Lakatos, 2009). Esta relación inversa entre la frecuencia y el tamaño del área cerebral causante explica la relación inversa que se obtiene entre la Densidad Espectral de Potencia (o PSD por sus siglas en inglés *Power Spectral Density*) y la frecuencia. Es decir, en el EEG humano se observa una reducción de potencia a medida que la frecuencia aumenta, con una relación $1/f$ (siendo f la frecuencia), lo que resulta en una pendiente negativa en la gráfica de PSD.

Aunque tradicionalmente se ha empleado el EEG para estudios de sueño o para conocer la actividad cerebral en reposo, las técnicas de análisis del EEG tanto en el dominio del tiempo como de la frecuencia posibilitan conocer con más detalle la actividad cerebral asociada al procesamiento cognitivo. La técnica de los potenciales evocados (PEs) o potenciales relacionados con eventos (o ERPs por sus siglas en inglés *Event-Related Potentials*) permite obtener información de la actividad eléctrica cerebral asociada al procesamiento de estímulos o a la realización de tareas con una gran resolución temporal. Suele usarse el término PEs para referirse la respuesta directa a estimulación externa, mientras que el término potenciales relacionados con eventos (ERPs) denota una categoría más amplia de respuestas provocadas por eventos, que no dependen únicamente de aspectos sensoriales. Esta técnica permite conocer de manera sencilla y rápida

los cambios en la actividad EEG que se producen tras la presentación de diferentes estímulos.

Dado que la actividad evocada suele ser mucho menor que el ruido de fondo, los PEs se obtienen a partir del promedio de varios ensayos, que puede variar entre 10 y varios cientos, dependiendo del ruido del registro y de la amplitud de la señal a estudiar. Para realizar el promediado es necesario que el equipo de registro del EEG incorpore un software de presentación de los estímulos, que envíe señales (*trigger*) al registro EEG para poder identificar el momento de presentación de cada estímulo.

Los PEs se caracterizan por su polaridad, latencia y topografía; por ejemplo, la onda N100 visual es una onda negativa que suele aparecer a partir de los 100 ms tras la presentación de estímulos visuales y con máxima amplitud en zonas occipitales. Es decir, permiten conocer la latencia y la densidad de corriente que existe en un momento y una zona determinada durante diferentes procesos sensoriales. Los ERPs suelen aparecer a latencias más tardías desde la presentación de los estímulos y están relacionados con aspectos cognitivos. Aunque los ERPs proporcionan información importante sobre la velocidad e intensidad en el procesamiento de diferentes estímulos, estos también tienen ciertas limitaciones. Una de ellas es que para la obtención del ERP es necesario que se produzca un reseteo de fase en la actividad oscilatoria cada vez que se presenta el estímulo, de forma que los cambios de voltaje puedan “sobrevivir” al promediado. Sin embargo, como esta premisa no está asegurada, es posible que

mucha información sobre la modulación que produce un estímulo determinado se pierda durante las fases de procesamiento necesarias para la obtención de los ERPs, lo cual dificulta la interpretación de los resultados negativos (Cohen, 2014). Otra limitación de esta técnica es su baja resolución espacial.

Por otro lado, las técnicas de análisis del EEG que incluyen el dominio de la frecuencia, posibilitan conocer los cambios en la potencia espectral y los patrones de sincronización neural entre regiones, durante el procesamiento cognitivo. La presentación de un estímulo puede provocar cambios en la actividad registrada en superficie (picos ERPs) y también cambios en las oscilaciones generadas por la activación sincronizada de grandes redes neurales. Estas modulaciones en la actividad cerebral oscilatoria tras la presentación de estímulos se han observado en diferentes especies animales (Engel & Singer, 2001), sugiriéndose que juegan un papel relevante en el procesamiento de la información. En seres humanos, se ha observado que las modulaciones de los ritmos correlacionan con procesos como percepción, atención, memoria o actividad motora (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Una buena forma de observar estas modulaciones consiste en el empleo del análisis tiempo-frecuencia. A diferencia de los ERPs, el análisis tiempo-frecuencia proporciona información sobre frecuencias individuales; dado que la actividad cerebral relacionada con diferentes procesos cognitivos se caracteriza por oscilaciones a diferentes frecuencias, el prescindir de esta información significa limitar la capacidad para extraer resultados relevantes a partir de EEG.

El significado funcional de la modulación de potencia depende de la frecuencia y localización de la actividad bioeléctrica. Por ejemplo, mientras que la actividad oscilatoria en frecuencias alfa en localizaciones occipitales se relaciona con activación y desactivación de áreas visuales (Hanslmayr, Gross, Klimesch, & Shapiro, 2011), la actividad theta medio-frontal se relaciona con el control cognitivo (Cavanagh, Zambrano-Vazquez, & Allen, 2012).

La sincronización de la actividad oscilatoria es un mecanismo clave mediante el cual se transmite información a través de redes neurales distantes (Fries, 2005). Tras la descomposición tiempo-frecuencia se pueden obtener los datos de fase de las diferentes oscilaciones con el objetivo de realizar análisis de conectividad. Los análisis de conectividad de fase se fundamentan en la distribución de la diferencia del ángulo de fase entre dos señales (normalmente el registro de 2 electrodos). Se supone que cuando 2 poblaciones neurales están funcionalmente conectadas, la fase de su actividad oscilatoria se encuentra sincronizada. Por tanto, mediante los análisis de conectividad se puede obtener un índice de la transmisión de información entre diferentes áreas cerebrales.

En definitiva, el registro del EEG obtenido durante la aplicación de paradigmas estímulares cognitivos que provocan patrones específicos de actividad neural, y la conjunción de las distintas técnicas de análisis, ERPs, análisis tiempo-frecuencia o de conectividad, permiten evaluar el funcionamiento cognitivo utilizando medidas directas de la actividad cerebral. En el presente trabajo se aplicarán diversas técnicas de análisis del EEG con el objetivo de

comprender mejor la actividad neural a la base de los problemas cognitivos en la FM.

1.4. Alteraciones cognitivas en el dolor y la fibromialgia

La percepción y valoración cognitivo-emocional del dolor tienen una importancia capital para la supervivencia del organismo, de ahí que capturen una buena parte de los recursos atencionales que en situaciones normales estarían dedicados a otras tareas (Moriarty, McGuire, & Finn, 2011; Wiech, Ploner, & Tracey, 2008). Aunque pueda parecer que la interrupción de las actividades que se están llevando a cabo por parte del dolor sea una respuesta perturbadora, en realidad esta tiene su valor adaptativo, ya que permite iniciar acciones de protección y cuidado (Moore, Keogh, & Eccleston, 2012). Dado que la atención tiene sus límites, la dedicación de recursos atencionales al dolor provocará una peor ejecución en otras tareas que se puedan estar realizando simultáneamente.

Recientemente, Gatzounis, Schrooten, Crombez, & Vlaeyen (2014) propusieron un modelo que resume la secuencia de eventos que suceden cuando la actividad de una persona es interrumpida por el dolor. Este modelo se compone de las siguientes siete fases: 1- *Persecución de una meta no dolorosa*: La persona realiza una tarea física o cognitiva con una meta no relacionada con el dolor. 2-

.Señal de interrupción: Información dolorosa que captura la atención e interrumpe la actividad que se estaba llevando a cabo. 3-*.Demora de la interrupción:* Antes de que la atención se centre en el dolor, existe un periodo en el que la persona intenta terminar o cerrar la actividad que estaba llevando a cabo. Se ha observado que mayores demoras de la interrupción facilitan la vuelta a la actividad principal (Altmann & Trafton, 2007). Las personas con niveles elevados de miedo al dolor puede que tengan menores demoras de la interrupción, dificultando el regreso a la actividad principal e incrementando la interferencia atencional (Dodhia & Dismukes, 2009). 4-*.Persecución del alivio del dolor:* Una vez que la persona se aparta de la meta primaria, el objetivo principal pasa a ser el alivio del dolor. 5-*.Señal de finalización de la fase de alivio del dolor:* La fase de alivio del dolor dura al menos hasta que aparece una señal indicando que se ha de volver a la tarea principal (pueden ser claves internas, como la reducción del dolor o la necesidad de acabar la tarea principal; o bien claves externas, como una alarma o el llanto de un hijo). 6-*.Demora de la reanudación:* Es el intervalo entre la desvinculación de la fase de alivio del dolor y el regreso a la tarea principal. Implica recuperar de la memoria la información sobre la tarea principal y depende de lo bien que haya sido almacenada esa información durante la fase 3. 7-*.Reanudación de la meta principal:* La vuelta exitosa a la tarea principal depende de factores como el valor motivacional de la meta principal, la intensidad del dolor o características personales como el catastrofismo.

Este modelo permite comprender mejor cómo se producen las interrupciones atencionales a causa del dolor, cuáles son las etapas que se

suceden cada vez que hay una interrupción y cómo ésta puede afectar a la ejecución de la tarea principal. En las siguientes secciones resumiremos los principales hallazgos sobre la interacción entre dolor y procesos de atención/cognición, tanto en personas sanas en estudios que provocan dolor experimental, como en poblaciones de pacientes con dolor crónico, incluida la FM.

1.4.1. Relación entre el dolor y procesos atencionales y cognitivos en personas sanas

Se ha demostrado consistentemente que la ejecución de tareas cognitivas es peor si se acompaña de la presencia de dolor. La interferencia es mayor cuanto más intenso, novedoso, impredecible o amenazante sea el dolor (Legrain, Perchet, & García-Larrea, 2009). Por ejemplo, Bingel, Rose, Gläscher, & Büchel (2007) encontraron que participantes sanos mostraban mayores tiempos de reacción durante una tarea *2-back* cuando se presentaban estímulos nociceptivos. En esta línea, usando una tarea de detección de cambio de las características estimulares, Van Ryckeghem, Crombez, Eccleston, Liefoghe, & Van Damme (2012) observaron que la interferencia producida por la estimulación nociceptiva no aparece únicamente en el ensayo actual, sino que también interfiere en la ejecución del siguiente, especialmente cuando se produce un cambio de tarea. Moore et al., (2012) sugirieron que la mayor interferencia del dolor aparece en tareas que requieren mayores demandas ejecutivas. Estos autores encontraron que la ejecución en tareas complejas de atención dividida, de cambio atencional y

de *span* atencional se veían afectadas durante la presentación de estímulos térmicos nociceptivos, mientras que no se producía interferencia en otras tareas atencionales más simples. En conclusión, la interferencia del dolor parece afectar más a unos tipos de tarea que a otros, especialmente a aquellos que requieren mayores demandas ejecutivas.

De la misma forma que el dolor produce interferencia en la ejecución de tareas con carga atencional, las tareas con mayor carga atencional también pueden causar una disminución en la percepción del dolor (Seminowicz & Davis, 2007). Esta modulación bidireccional se puede explicar mediante la competición entre mecanismos atencionales *top-down* y *bottom-up* (Legrain, Damme, et al., 2009). La atención *top-down* (o endógena) se refiere a la orientación de la atención por claves internas, en base a conocimientos previos, planes y objetivos actuales; mientras que la atención *bottom-up* (o exógena) se induce externamente y conduce a una selección automática de la información a procesar, provocada por las características salientes del estímulo. Aunque la atención *top-down* y *bottom-up* son diferentes, ambas comparten el mismo sustrato neural, la red atencional fronto-parietal (Katsuki & Constantinidis, 2014). Por tanto, cuando dos tipos de información compiten por los mismos recursos neurales, el procesamiento de uno de ellos o de ambos puede verse perjudicado. Además, esto explica por qué la focalización de nuestra atención hacia una tarea puede disminuir el procesamiento de estímulos dolorosos entrantes, fenómeno que es la base de técnicas de desvío de la atención para el manejo del dolor (Vowles & McCracken, 2010).

La mayoría de las investigaciones que han registrado el EEG para estudiar el dolor han utilizado la técnica de los PEs o los ERPs. Dado que para la obtención de los PEs se necesita aplicar estimulación fásica bien localizada en el tiempo, los trabajos sobre la actividad eléctrica cerebral durante el dolor suelen utilizar potenciales evocados por láser (o LEPs, por sus siglas en inglés *Laser-Evoked Potentials*), que estimula específicamente las fibras C y A-delta de la epidermis. Los LEPs más frecuentemente identificados son N1, una onda negativa que aparece al estimular el dorso de la mano con amplitud máxima en áreas temporales-centrales del lado contralateral a la mano estimulada, y el complejo N2-P2, una onda bifásica con máxima amplitud en vértex (Garcia-Larrea, Frot, & Valeriani, 2003). Este potencial bifásico no parece ser exclusivo de la información nociceptiva, sino que también se observa ante estímulos de otras modalidades siempre y cuando tengan la prominencia necesaria, reflejando mecanismos de arousal o reorientación de la atención (Mouraux & Iannetti, 2009). La amplitud de estos componentes (especialmente la onda P2) es modulada tanto por factores bottom-up, como la novedad o saliencia del estímulo (Torta, Liang, Valentini, Mouraux, & Iannetti, 2012; Valentini, Torta, Mouraux, & Iannetti, 2011), como por mecanismos atencionales *top-down*. Utilizando LEPs, Legrain, Guérit, Bruyer, & Plaghki (2003) pidieron a los participantes que atendiesen solo a una mano y observaron que la amplitud de P2 era mayor cuando la estimulación se aplicaba en la mano no atendida. También se ha encontrado que los estímulos que provocan una mayor P2 son los que más interfieren en la ejecución de la tarea primaria (Perchet et al., 2008). El principal generador neural de este componente parece estar localizado en la corteza cingulada media (Garcia-Larrea et al., 2003),

un área cerebral también implicada en la inhibición motora, el control cognitivo o la orientación de la atención (Cavanagh & Frank, 2014). En la generación de los LEPs participan además otras áreas incluidas en la matriz del dolor, como ínsula, opérculo parietal o las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria (García-Larrea et al., 2003; Valentini et al., 2012).

Además de cambios en los potenciales evocados, la estimulación somatosensorial nociceptiva puede inducir modificaciones en la actividad oscilatoria. Los estudios más recientes, utilizando análisis de tiempo-frecuencia, encontraron que la estimulación dolorosa provoca reducción de la actividad alfa y beta, mientras que aumenta la potencia de oscilaciones gamma de alta frecuencia (Hu, Peng, Valentini, Zhang, & Hu, 2013; Peng, Hu, Zhang, & Hu, 2014). Las oscilaciones gamma parecen generarse en áreas mediales frontales y se han relacionado con la sensación subjetiva del dolor más que con la intensidad del estímulo nociceptivo (Peng et al., 2014; Schulz et al., 2015). Hauck, Domnick, Lorenz, Gerloff, & Engel (2015), en una tarea donde modulaban la atención espacial y la intensidad de la estimulación nociceptiva, observaron que los procesos de atención *top-down* (atender o no al dedo que en el que se presentaba la estimulación) se relacionaban con la actividad gamma (mayor potencia de gamma tras la estimulación del dedo atendido) lo que sugería que esta banda de frecuencia puede ser el correlato de la relevancia *top-down* de la estimulación nociceptiva, mientras que la intensidad de la estimulación modulaba las oscilaciones delta, alfa, beta y gamma.

En conclusión, la actividad eléctrica medida con el EEG es sensible a la presentación de estímulos nociceptivos y a la modulación de estos por mecanismos *top-down* y *bottom-up*. Aunque diferentes componentes de los potenciales evocados y modulaciones en la potencia de frecuencias específicas pueden reflejar diferentes aspectos del dolor (representación, codificación, integración de los estímulos nociceptivos y respuesta al dolor), los significados funcionales de cada componente y frecuencia todavía distan de estar totalmente aclarados (Peng & Tang, 2016).

1.4.2. Relación entre el dolor y procesos atencionales y cognitivos en pacientes con dolor crónico

En general, los pacientes con dolor crónico informan de dificultades en la atención; estas quejas que han sido confirmadas mediante estudios empíricos, especialmente en tareas complejas que requieren de cambio atencional o incluyen interferencia atencional. Las diferencias entre personas sanas y pacientes con dolor crónico son menos evidentes o inexistentes en tareas simples (Dick & Rashiq, 2007; Grisart & Plaghki, 1999; Muñoz & Esteve, 2005; Oosterman, Derksen, van Wijck, Veldhuijzen, & Kessels, 2011). Como mecanismo explicativo de los déficits cognitivos en pacientes con dolor crónico, se ha propuesto que el dolor puede dificultar la puesta en marcha de procesos de control atencional *top-down*. Estos mecanismos se encargan de filtrar información irrelevante que de no ser bloqueada consumiría recursos neurales (Legrain, Damme, et al., 2009).

Además, siguiendo el modelo de Gatzounis et al. (2014) presentado en el apartado anterior, todo el proceso de atención hacia el dolor y vuelta a la tarea principal implica un gasto cognitivo que no sucede en personas sanas.

En cuanto a los estudios experimentales, se ha informado de forma consistente que las personas que padecen dolor crónico manifiestan alteraciones en diversos procesos atencionales y cognitivos. Por ejemplo, Eccleston (1995) observó que los pacientes con elevados niveles de dolor mostraban mayor interferencia atencional que pacientes con bajos niveles de dolor y que controles sanos. Attridge, Noonan, Eccleston, & Keogh (2015) encontraron un mayor número de falsas alarmas durante una tarea *n-back* en las personas con mayores niveles de dolor. En el mismo sentido, otros estudios han encontrado que los pacientes tienen mayores déficits de memoria de trabajo que las personas sanas (Abeare et al., 2010; Dick & Rashiq, 2007). Keogh, Cavill, Moore, & Eccleston (2014) observaron que el dolor menstrual se asociaba con un empeoramiento general en la ejecución de diversas tareas de interferencia atencional. En congruencia, Moore, Keogh, & Eccleston (2013) en una muestra de pacientes con dolor de cabeza, informaron también de una peor ejecución en diversas tareas atencionales durante los periodos con dolor. Por tanto, estas alteraciones atencionales y cognitivas parecen estar generalizadas a la mayoría de patologías con dolor, conclusión a la que también llegan Dick, Eccleston, & Crombez (2002) utilizando muestras de pacientes con diferentes tipos de dolor crónico.

Se ha observado que no solamente el dolor puede afectar al funcionamiento cognitivo, sino que también la propia información relacionada con el dolor puede empeorar la ejecución. Por ejemplo, aplicando el paradigma Stroop emocional a pacientes con dolor (paradigma en el que hay que responder al color de palabras con diferente valencia emocional), las palabras relacionadas con el dolor causaron una mayor interferencia de respuesta que las palabras neutras (Roelofs, Peters, Zeegers, & Vlaeyen, 2002).

En diferentes estudios con técnicas de neuroimagen estructural se ha demostrado que las personas con dolor crónico muestran alteraciones morfológicas en áreas encefálicas relacionadas con el procesamiento cognitivo. Por ejemplo, Apkarian (2004) observaron una reducción de entre el 5-11% de la sustancia gris en pacientes con dolor crónico de espalda. Esta reducción se detectó especialmente en la corteza prefrontal dorsolateral y tálamo derecho. Valfrè, Rainero, Bergui, & Pinessi (2008) también observaron atrofia de la sustancia gris en pacientes con migraña, mostrando reducciones significativas en diversas áreas implicadas en el procesamiento del dolor y funcionamiento cognitivo. Resultados muy similares se obtuvieron en pacientes con cefalea tensional (Schmidt-Wilcke et al., 2005).

La escasa investigación con neuroimagen funcional en patologías de dolor crónico (excluida la FM) sugiere que las áreas medio-frontales pueden estar implicadas en la disfunción atencional. Buffington, Hanlon, & McKeown (2005), al estudiar una muestra de pacientes con osteoartritis de rodilla utilizando una tarea

atencional en la que también se presentaba estimulación nociceptiva, encontraron que la activación de la CCA era modulada tanto por la tarea atencional como por la presencia de dolor. Además, observaron que el patrón y la extensión de CCA activada ante la presencia de estimulación nociceptiva eran diferentes entre pacientes y el grupo control.

También son muy escasos los trabajos que han estudiado la disfunción cognitiva en el dolor utilizando registros EEG. Existen dos estudios de ERPs durante una tarea *oddball* auditiva cuyos resultados no son consistentes entre sí. Mientras que Tandon & Kumar (1993) encontraron mayor latencia de la onda P3, Demirci & Savas (2002) no encontraron diferencias en la latencia o amplitud de este componente entre controles y pacientes. Veldhuijzen et al. (2006) presentaron estímulos irrelevantes durante una tarea con baja y alta carga atencional, y observaron que en los pacientes la amplitud de P3 ante los estímulos irrelevantes no se modulaba por la carga atencional de la tarea principal, hecho que acontecía en los controles. Este resultado sugiere de nuevo que los pacientes con dolor crónico tienen dificultades para asignar recursos atencionales a diferentes tareas.

Aunque en esta introducción nos centramos en las evidencias sobre alteraciones a nivel conductual y de funcionamiento cerebral, según Moriarty et al. (2011) la disfunción cognitiva en el dolor crónico se basa en 3 teorías principales.

- 1.- Limitación de recursos neurales.
- 2.- Neuroplasticidad alterada.
- 3.- Neuroquímica alterada.

El dolor acapara recursos cognitivos, altera la plasticidad

neural y afecta la expresión y actividad de neuromediadores químicos y celulares. Estos efectos se suceden y afectan a una red compleja de áreas cerebrales relacionadas con la cognición.

En conclusión, existe suficiente evidencia con respecto al hecho de que las personas con dolor crónico generalmente padecen alteraciones en procesos atencionales y cognitivos. Estas alteraciones van ligadas a diferencias morfológicas y funcionales, detectadas mediante técnicas de neuroimagen y electrofisiológicas en áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento del dolor y el funcionamiento cognitivo.

1.4.3. Influencia del dolor en procesos atencionales y cognitivos en la fibromialgia.

Los pacientes con FM se quejan con mucha frecuencia de problemas cognitivos; tales quejas son 2.5 veces más frecuentes que las expresadas por los pacientes afectados de procesos reumatológicos distintos (Katz, Heard, Mills, & Leavitt, 2004; Leavitt, Katz, Mills, & Heard, 2002). En la literatura científica se utiliza el término “*dyscognition*” para referirse al empobrecimiento de las funciones cognitivas, tanto a nivel subjetivo como en el rendimiento en tests neuropsicológicos (Gelonch, Garolera, Rosselló, & Pifarré, 2013; Glass et al., 2011). Incluso se ha relacionado el nivel de dolor experimentado con el decremento en la ejecución en estas tareas (Dick, Verrier, Harker, & Rashid, 2008;

Park, Glass, Minear, & Crofford, 2001). Aunque la disfunción cognitiva puede parecer un problema secundario dentro del conjunto de síntomas de la FM, tales alteraciones tienen consecuencias importantes en la calidad de vida de los pacientes. Además, los déficits cognitivos también se asocian a la presencia de problemas emocionales (McCracken & Iverson, 2001; Roth et al., 2005).

Se han encontrado alteraciones en pacientes FM en diferentes aspectos de la cognición, como en atención, función ejecutiva, y memorias de trabajo, semántica y episódica (Kravitz & Katz, 2015). En este punto queremos aclarar que aunque la memoria de trabajo, la atención y la función ejecutiva sean constructos diferentes, existe un notable solapamiento entre ellos. Por ejemplo, durante la memoria de trabajo, la atención es fundamental para el procesamiento del estímulo objetivo en los estados perceptivos y post-perceptivos (Awh, Vogel, & Oh, 2006). Así, mientras que a veces se diferencia memoria de trabajo y función ejecutiva, en otras ocasiones se considera que la memoria de trabajo, el control de la interferencia y la flexibilidad cognitiva son subconjuntos de la función ejecutiva (Diamond, 2014). Por tanto, a nivel práctico se hace imposible disociar muchos de estos aspectos cognitivos y cuando se habla de que las personas con FM muestran alteraciones durante una tarea que evalúa un aspecto concreto de la cognición (e.g. Memoria de trabajo) es muy probable que en la práctica se estén implicando muchas otras funciones (e.g. atención, inhibición cognitiva...).

Los estudios llevados a cabo en pacientes con FM se han centrado preferentemente en la evaluación neuropsicológica de la atención, el

funcionamiento ejecutivo y la memoria. Dick et al. (2008), tras realizar varias evaluaciones a pacientes con FM y controles sanos, observaron que los pacientes mostraban peor ejecución en tareas que evalúan la atención en situaciones de la vida cotidiana. También encontraron deficiencias en memoria de trabajo y mayor interferencia de los estímulos al aumentar la demanda cognitiva de las tareas. Veldhuijzen, Sondaal, & Oosterman (2012), utilizando una tarea de control cognitivo con dos condiciones, una de interferencia y otra neutra, encontraron que los pacientes con FM mostraban un enlentecimiento en ambas condiciones de la tarea, sugiriendo que existe una reducción de la velocidad de procesamiento, aunque no se observaron deficiencias en el control cognitivo. Correa, Miró, Martínez, Sánchez, & Lupiáñez (2011), utilizando una tarea *go/no-go* (un tipo de tarea de inhibición en la que se debe responder con velocidad a un tipo de estímulos y contener la respuesta ante otros), encontraron que los pacientes con FM tenían peor ejecución y tiempos de reacción más lentos, sugiriendo alteraciones en redes atencionales frontales relacionadas con el funcionamiento ejecutivo. En la misma línea, Walteros et al. (2011) informaron de una peor ejecución de los pacientes durante una tarea de toma de decisiones emocional y otra tarea de aprendizaje asociativo condicional, sugiriendo de nuevo disfunción en el funcionamiento ejecutivo de las personas con FM. Grace, Nielson, Hopkins, & Berg (1999) observaron un peor recuerdo inmediato y recuerdo demorado durante tareas de memoria de trabajo; sin embargo, la autopercepción de los déficits de memoria en estos pacientes era desproporcionadamente superior a los déficits realmente observados. Park et al. (2001), utilizando diferentes medidas de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, recuerdo libre, fluidez verbal y

vocabulario, encontraron que a excepción de la velocidad de procesamiento, los pacientes mostraban peor funcionamiento en el resto de evaluaciones realizadas. Finalmente, Munguía-Izquierdo, Legaz-Arrese, Moliner-Urdiales, & Reverter-Masía (2008), utilizando una amplia batería neuropsicológica que evaluaba aspectos atencionales, funcionamiento ejecutivo y memoria de trabajo, observaron que los pacientes FM mostraban peor ejecución en todas las medidas utilizadas.

Algunas investigaciones han apuntado a que la afectación cognitiva podría explicarse por variables asociadas con la enfermedad como la fatiga, la depresión o problemas de sueño (Gelonch, Garolera, Valls, Rosselló, & Pifarré, 2016). Sin embargo, aunque los síntomas relacionados con la FM ejercen un efecto negativo en el funcionamiento cognitivo, estos no parecen suficientes para explicar completamente el nivel de disfunción observado (Glass, 2009). En cuanto a los déficits observados en memoria, se ha propuesto que estos están más relacionados con factores atencionales que con procesos de memoria primaria, ya que los pacientes parecen ser más vulnerables a la distracción y muestran dificultades para gestionar diferentes fuentes de información simultáneas, así como enfrentarse a ambientes complejos e inestables (Ceko, Bushnell, & Gracely, 2012; Glass, 2009).

Aunque la disfunción cognitiva es una queja muy frecuente, existen estudios que no han encontrado alteraciones a nivel conductual. En varios tests neuropsicológicos los pacientes demostraron tener niveles de ejecución similar al

de los controles (Walitt et al., 2011; Walteros et al., 2011). Por ejemplo se ha observado que si no existe distracción cognitiva las personas con fibromialgia tienen una ejecución adecuada durante tareas de memoria de trabajo (Leavitt & Katz, 2006). Así, Walitt, Roebuck-Spencer, Bleiberg, Foster, & Weinstein (2008) no encontraron diferencias entre pacientes con FM, pacientes con dolor musculoesquelético y controles sanos en la realización de una serie de pruebas de una batería de función neurocognitiva. Landrø, Stiles, & Sletvold (1997) observaron que las personas con FM y con depresión mostraban peor ejecución en tareas de memoria de trabajo y de memoria a largo plazo que las personas sanas; sin embargo, cuando se tenían en cuenta los síntomas depresivos, las diferencias se mantenían para los pacientes con depresión y desaparecían para las personas con FM. Esta inconsistencia en los resultados puede deberse a la heterogeneidad de las muestras usadas, al estudio de muestras pequeñas, a la aplicación de protocolos de evaluación diversos y no comparables, y a que la mayoría de los tests neuropsicológicos estándar, en lugar de evaluar la capacidad para mantener la atención en situaciones complejas con estímulos de diferentes fuentes, evalúan aspectos más delimitados y concretos de la atención.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios existentes sobre las alteraciones cognitivas en pacientes con FM se basan en medidas de ejecución conductual o en quejas subjetivas, y apenas hay trabajos que analicen la actividad cerebral asociada a estas funciones (Berryman et al., 2013). Con el fin de superar estas limitaciones, en el presente trabajo se comparará la actividad eléctrica cerebral de

pacientes con FM y de controles sanos durante la ejecución de diferentes tareas cognitivas.

La investigación sobre las alteraciones cognitivas en la FM utilizando técnicas de neuroimagen es muy escasa (Berryman et al., 2013). Por ejemplo, Kuchinad et al. (2007), usando morfometría basada en vóxeles, encontraron que las personas con FM tenían una elevada pérdida de sustancia gris cortical, similar a la que se produce con el envejecimiento, en zonas relacionadas con la función cognitiva, como la corteza cingulada, la ínsula, la corteza medial frontal o el giro parahipocámpico. Aunque el significado funcional de la atrofia de sustancia gris en la FM no está del todo claro, se ha relacionado con la inhibición endógena del dolor y con el funcionamiento cognitivo (Park et al., 2001). En otro estudio de morfometría basada en vóxeles en pacientes con FM, Luerding, Weigand, Bogdahn, & Schmidt-Wilcke (2008) correlacionaron el volumen de las sustancia gris con la ejecución en diferentes tareas de memoria de trabajo y encontraron una correlación positiva entre el volumen de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y la corteza motora suplementaria con la ejecución de una tarea memoria de trabajo verbal y otra no verbal, respectivamente

En estudios de neuroimagen empleando imagen por resonancia magnética funcional durante una tarea de memoria de trabajo *2-back*, Seo et al. (2012) encontraron que las personas con FM mostraban una peor ejecución conductual y una menor activación de la corteza prefrontal dorsolateral y de la corteza inferior parietal. Estos hallazgos sugieren que los déficits observados en memoria de

trabajo pueden ser atribuibles a diferencias en la activación neural en redes frontoparietales. Más recientemente, Ceko et al. (2015) aunque no encontraron diferencias en la ejecución conductual durante diferentes tareas *n-back* (0, 1, 2 y 3-back) sí que observaron una menor desactivación de la red neuronal por defecto (o *default-mode network*) en los pacientes a medida que la dificultad de la tarea incrementaba. Durante una tarea *go/no-go*, Glass et al., (2011) encontraron que, a pesar de tener igual ejecución conductual, las pacientes con FM mostraban menor activación en el área motora suplementaria, la corteza premotora primaria y la corteza cingulada media. Además, tras controlar los efectos de la ansiedad observaron una hiperactivación en ínsula derecha y giro frontal inferior derecho. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que el dolor puede acaparar las redes inhibitorias quedando no disponibles para la inhibición de respuesta, razón por la cual las personas con FM necesitan reclutar mecanismos compensatorios con el fin de tener una ejecución similar a la de los sujetos controles. En un estudio posterior con la tarea *go/no-go*, Schmidt-Wilcke et al. (2014) encontraron una correlación negativa entre el nivel del dolor y la señal BOLD en la corteza cingulada media, la corteza cingulada anterior y el área motora suplementaria durante la ejecución de la tarea. Estos resultados refuerzan la hipótesis de los recursos compartidos por el dolor y la inhibición, sugiriendo que si el dolor activa estas redes, dejan de estar disponibles para tareas de inhibición.

Mediante la técnica de los potenciales evocados, Mercado et al., (2013) con una tarea *Stroop* con palabras emocionales, encontraron que las FM mostraban mayor amplitud en el componente P450 ante palabras relacionadas con los

síntomas de la patología. Tras la estimación de fuentes observaron que este componente estaba originado en la corteza frontal inferior derecha, un área frecuentemente implicada en la inhibición de la respuesta (Aron, 2011). En similitud con los estudios de resonancia magnética funcional descritos anteriormente, la mayor actividad de la corteza frontal inferior derecha les sugirió a los autores que los pacientes FM muestran dificultades en la inhibición de información relacionada con la enfermedad y necesitan de mecanismos compensatorios para mantener una ejecución adecuada de la tarea.

Al igual que para los pacientes con otros tipos de dolor crónico, una posible explicación para la disfunción cognitiva en la FM es que el dolor captura parte de los recursos atencionales, quedando menos recursos disponibles para cualquier otra actividad (Eccleston & Crombez, 1999). Otra posible explicación es que la reorganización que se produce en el sistema nervioso a causa del dolor crónico puede, de alguna forma, explicar tales alteraciones (Metz, Yau, Centeno, Apkarian, & Martina, 2009). También se ha propuesto que el esfuerzo que aplican las personas con FM durante diferentes evaluaciones neuropsicológicas puede ser menor que el del grupo control (Bar-On Kalfon, Gal, Shorer, & Ablin, 2016; Gervais et al., 2001).

En conclusión, aunque las personas con FM se quejan muy frecuentemente de “discognición” o “fibro-fog”, las evidencias científicas no son del todo claras y la mayoría de los resultados se basan en datos conductuales o neuropsicológicos. Los déficits más claros parecen encontrarse en atención, memoria de trabajo y

función ejecutiva. Los estudios con diferentes técnicas de neuroimagen informan más frecuentemente de alteraciones en áreas frontales (como la CCA, área motora suplementaria o corteza frontal inferior derecha). Dada la escasez de trabajos sobre este tema, el estudio de la actividad eléctrica cerebral, tal como se realiza en el presente trabajo, permitirá profundizar en los déficits cognitivos de estos pacientes. A continuación exponemos el planteamiento de los 3 experimentos que conforman esta investigación.

1.5. Planteamiento de los diferentes experimentos

Esta tesis tiene como objetivo fundamental clarificar los mecanismos explicativos de la disfunción cognitiva en pacientes con dolor crónico, y en concreto en la FM. Como hemos visto, en la literatura previa esta disfunción se ha explicado bien en términos de interferencia/competencia entre el dolor y la atención, sustentados por redes neuronales solapadas, o en términos de disfunción de los mecanismos de inhibición. En respuesta a las lagunas encontradas en la investigación previa, vamos a registrar la actividad eléctrica cerebral durante la realización de tareas específicamente diseñadas para evaluar procesos de inhibición, memoria de trabajo, atención y control cognitivo. Además, trataremos de replicar hallazgos previos de estudios con neuroimagen funcional

que señalan el papel fundamental de las áreas medio-frontales en la disfunción cognitiva de pacientes con dolor crónico.

El primero de los experimentos tiene como objetivo evaluar la capacidad de inhibición motora en la FM, comparando tanto la ejecución conductual como los ERPs obtenidos durante una tarea *stop* en pacientes con FM y controles sanos. El segundo experimento tiene como objetivo evaluar la memoria de trabajo mediante una tarea *2-back*, en la que analizaremos no sólo la ejecución conductual sino también índices del EEG (potencia de la actividad oscilatoria, valores de conectividad) que nos permitirán conocer el funcionamiento de los procesos atencionales en los pacientes. El tercer experimento va dirigido a explorar la integridad de la red fronto-parietal en la fibromialgia. En él comprobaremos mecanismos de control cognitivo estudiando la ejecución conductual, la modulación de la potencia de la actividad oscilatoria y los valores de conectividad durante una tarea de interferencia (*Multi-Source Interference Task* o *MSIT*). Además, en esta última tarea evaluaremos si las personas con FM muestran mayores niveles de ruido neural, medido por la pendiente de la densidad espectral de potencia. La hipótesis del ruido neural se ha utilizado con éxito para explicar el deterioro cognitivo en el envejecimiento y en este estudio pretendemos evaluar si puede ser también útil para explicar la disfunción cognitiva en la FM.

A continuación, realizamos una breve introducción para cada experimento, en la que explicaremos las tareas utilizadas, los índices electrofisiológicos evaluados y las hipótesis para cada uno de ellos.

1.5.1. Inhibición motora reactiva

La ejecución de una respuesta cognitiva o conductual organizada requiere de procesos inhibitorios bien conservados (Bari & Robbins, 2013). Incluida dentro de las funciones ejecutivas, la inhibición permite a los humanos detener conductas indeseadas, así como eliminar representaciones mentales (Ramautar, Kok, & Ridderinkhof, 2006). La inhibición motora se observa mediante la ralentización del tiempo de reacción, por ejemplo, después de la presentación de un estímulo que genera una respuesta competitiva (Kok, 1999).

Existen ciertas evidencias que relacionan la FM con dificultades para la inhibición. Estos problemas parecen ser el sustrato principal de ciertos trastornos como el “Déficit de Atención e Hiperactividad” (TDAH) o las conductas compulsivas (Aron & Poldrack, 2006; Chamberlain, Fineberg, Blackwell, Robbins, & Sahakian, 2006; Lawrence, Luty, Bogdan, Sahakian, & Clark, 2009; Lijffijt, Kenemans, Verbaten, & van Engeland, 2005). Precisamente, se ha encontrado que los pacientes con FM tienen historia de TDAH en la infancia con más frecuencia (Reyero et al., 2011) y, además, que adultos con mayores síntomas de TDAH tienen mayores posibilidades de sufrir dolor (Stickley, Koyanagi, Takahashi, & Kamio, 2016). También se ha observado que las personas con mejores habilidades de inhibición cognitiva (medidas con una tarea Stroop) muestran mayor tolerancia ante el “*cold pressor test*”, una prueba para evaluar el dolor provocado por inmersión de la mano en agua fría. En esta línea, Karsdorp, Geenen, & Vlaeyen (2014) encontraron que las personas con una mejor ejecución

de la tarea *stop* también mostraban mayores tiempos de inmersión durante el “*cold pressor test*”, sugiriendo una relación entre la inhibición motora y la inhibición de las respuestas de evitación que provoca el dolor. Por el contrario, las personas con menores capacidades inhibitorias pueden acabar aumentando las respuestas de evitación del dolor, lo que puede contribuir a su cronicidad.

Hasta donde conocemos, no existen investigaciones previas que evaluaran el estado de los mecanismos de inhibición reactiva en la FM. Estudios previos de neuroimagen observaron alteraciones en pacientes de FM durante tareas de inhibición proactiva *go/no-go* (Glass et al., 2011; Schmidt-Wilcke et al., 2014) y hallaron una relación inversa entre los niveles de dolor y la activación en la corteza cingulada anterior/media y el área motora suplementaria, aunque la ejecución conductual era similar en ambos grupos. En el primer estudio de esta tesis registraremos la actividad eléctrica cerebral durante la realización de una tarea *stop*. El objetivo es comprobar si la dificultad para inhibir respuestas ya iniciadas o prepotentes puede contribuir a las alteraciones cognitivas de los pacientes con FM.

1.5.1.1. La tarea stop

La tarea *stop* es uno de los paradigmas más utilizados para comprobar la inhibición de respuesta. Consiste en la presentación de estímulos “*go*” ante los que se debe ejecutar una respuesta (p. ej. Pulsar un botón). Algunos de esos estímulos “*go*” van inmediatamente seguidos de estímulos “*stop*” que indican que

la acción preparada se debe cancelar. Dado que la señal de *stop* se presenta con posterioridad a la señal *go* (entre 150 y 450 milisegundos después), varios de los procesos involucrados en la ejecución de la respuesta ya han sido iniciados y por tanto se requiere una inhibición reactiva para detener la respuesta. De esta forma, la tarea *stop* requiere mayor esfuerzo inhibitorio que otros paradigmas de inhibición de respuesta, como por ejemplo la tarea *go/no-go*, donde los participantes deben responder rápido a la mayoría de estímulos y retener sus acciones ante la minoría restante de ellos (Aron, 2011; Ramautar, Kok, & Ridderinkhof, 2004).

El modelo de la carrera de caballos (*horse-race model*) ilustra los factores mediadores en el desempeño de la inhibición. Según este modelo, los procesos asociados en la respuesta *go* compiten contra los procesos asociados a la respuesta *stop*. Si la respuesta *go* finaliza primero, esta terminará siendo ejecutada; sin embargo, si la respuesta *stop* consigue rectificar la respuesta *go* a tiempo, el resultado será una inhibición exitosa (Band, van der Molen, & Logan, 2003; Logan, Cowan, & Davis, 1984).

En el estudio psicofisiológico de la inhibición uno de los potenciales evocados más característicos es la N2, una onda negativa que se observa en áreas cerebrales fronto-centrales unos 200-300 ms después de la aparición de la señal *stop*. Aunque existe controversia sobre el significado funcional de esta onda, se cree que fundamentalmente refleja la monitorización del conflicto (Huster, Enriquez-Geppert, Lavalée, Falkenstein, & Herrmann, 2013). La amplitud de N2

aumenta a medida que aumenta la disonancia entre la respuesta producida y la respuesta deseada, incluso en situaciones en las que no se requiere la inhibición de respuesta (Enriquez-Geppert et al., 2013; Randall & Smith, 2011). La amplitud de N2 también difiere según la respuesta haya sido correctamente inhibida o no, con mayores amplitudes ante respuestas no inhibidas que ante las correctamente inhibidas (Dimoska, Johnstone, & Barry, 2006; Kok, Ramautar, De Ruiter, Band, & Ridderinkhof, 2004; Ramautar et al., 2006). Mediante análisis de tiempo-frecuencia se ha mostrado que la onda N2 se asocia fundamentalmente con actividad oscilatoria theta ($\approx 4-7$ Hz) en áreas fronto-centrales del cuero cabelludo. En este sentido, theta también tiene un significado funcional similar al de N2, como la detección del conflicto o el procesamiento del error (Harmony, Alba, Marroquín, & González-Frankenberger, 2009; Harper, Malone, & Bernat, 2014; Kirmizi-Alsan et al., 2006; Luu, Tucker, & Makeig, 2004; Müller & Anokhin, 2012). Se presume que los generadores neurales de N2 se localizan alrededor de la porción dorsal de la CCA (Botvinick, Cohen, & Carter, 2004; Braver, Barch, Gray, Molfese, & Snyder, 2001; Nieuwenhuis, Yeung, van den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2003).

Otro potencial evocado clásicamente relacionado con la tarea *stop* es la onda P3, una onda similar a la P3a con amplitud máxima en áreas centrales del cuero cabelludo. Aunque inicialmente este potencial se ha relacionado directamente con la inhibición motora (Enriquez-Geppert, Konrad, Pantev, & Huster, 2010; Randall & Smith, 2011), dado que a veces tiene mayor latencia que algunos de los tiempos de reacción (250-400 ms tras la señal de *stop*), actualmente se interpreta como la evaluación cognitiva de la inhibición (Huster et

al., 2013). Al contrario de lo que sucede con la N2, la amplitud de P3 es mayor ante respuestas correctamente inhibidas que ante las no inhibidas (Dimoska et al., 2006). En la generación de este componente parecen estar involucradas numerosas fuentes neurales, como la corteza cingulada media y la corteza frontal inferior (e.g. Huster, Westerhausen, Pantev, & Konrad, 2010; Rubia, Smith, Taylor, & Brammer, 2007; Schall, Stuphorn, & Brown, 2002).

Uno de los problemas asociados al estudio de la actividad cerebral en la tarea *stop* es el solapamiento entre la actividad asociada al procesamiento de las señales *go* y *stop*. Una buena estrategia para sobreponerse a este solapamiento es el uso del análisis de componentes principales temporal (o ACPT), una técnica que permite separar los componentes que se encuentran superpuestos en el tiempo (Dien, 2012). Para obtener respuestas de inhibición más claras, suele tratarse de conseguir aproximadamente un 50% de ensayos inhibitorios exitosos, gracias a la aplicación del algoritmo *staircase-tracking*, que permite presentar la señal *stop* a un intervalo de tiempo que varía en función de la ejecución previa (Band & van Boxtel, 1999).

Además del análisis de los factores de los ERPs, consideramos interesante analizar la intensidad de la respuesta neural global durante la realización de una tarea de inhibición. En este sentido, el *Global Field Power* (GFP), calculado como la desviación típica de los potenciales eléctricos de todos los electrodos de registro, proporciona un índice general de nivel de recursos neurales implicados en una tarea (Murray, Brunet, & Michel, 2008). En este experimento también

comprobaremos si hay diferencias, entre pacientes con FM y controles, en la intensidad de la respuesta neural utilizando el GFP.

1.5.1.2. Objetivos e hipótesis

En el experimento 1 pretendemos comprobar el estado de los mecanismos de inhibición motora reactiva en pacientes con FM utilizando una tarea *stop*. Nuestras hipótesis de partida son:

- Las personas con FM mostrarán mayores tiempos de reacción ante la señal de *stop* que los controles sanos.
- Las personas con FM tendrán más errores de inhibición ante los ensayos *stop* que los controles sanos.
- Los factores relacionados con N2 y P3 tendrán menor amplitud en los pacientes FM.
- Las personas con FM mostrarán un menor GFP que los controles.

1.5.2. Memoria de trabajo

La memoria de trabajo es un conjunto de procesos fundamentales para diferentes operaciones cognitivas, desde la atención selectiva a la toma de decisiones complejas (Baddeley, 2003). La memoria de trabajo se puede definir como un sistema cognitivo para el almacenamiento temporal y la manipulación de

información recordada, información que está activa y solo es relevante durante un corto periodo de tiempo y que permite mantener un estímulo presente para guiar la conducta en ausencia de claves externas (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005).

Dentro de los problemas cognitivos sobre los que informan los pacientes con FM, las quejas sobre memoria de trabajo son las más frecuentes (Park et al., 2001). Varios estudios confirman que estas quejas también se manifiestan en déficits objetivos en pruebas neuropsicológicas de memoria de trabajo (Gelonch et al., 2016; Glass, 2009; Seo et al., 2012; Tesio et al., 2015), y que esos déficits parecen estar más relacionados con dificultades en el control atencional que con limitaciones en la capacidad de almacenamiento (Glass, 2009). Esta visión es consistente con las dificultades de los pacientes para gestionar la distracción, dificultades que se reflejan en una menor capacidad para concentrarse y para manejarse en medios complejos y cambiantes (Leavitt & Katz, 2006). Sin embargo, las evidencias no son del todo claras y también hay estudios que no han encontrado diferencias conductuales entre pacientes y controles sanos (ver Ceko et al., 2015; Luerding et al., 2008).

Además, los mecanismos neurales subyacentes a estos posibles déficits no están claros. Los problemas en memoria de trabajo en pacientes con FM pueden ser explicados por la captura atencional de la información nociceptiva (Eccleston & Crombez, 1999). El dolor activa un sistema de detección que captura la atención y compite por recursos neurales, de forma que cuando la información

nociceptiva es irrelevante para la tarea que se está llevando a cabo se produce un deterioro en la ejecución.

Usando datos de neuroimagen, Luerding et al. (2008) observaron que los niveles de dolor y la ejecución en memoria de trabajo en pacientes con FM se asociaban con cambios morfológicos en áreas mediales frontales y prefrontales y en la CCA, y Seo et al. (2012) encontraron que los déficits en memoria de trabajo correlacionaban con una activación reducida de las redes frontoparietales. Más recientemente, Ceko et al. (2015) han informado de una desactivación reducida de la red neuronal por defecto en los pacientes durante una tarea *n-back*. Éstos resultados sugieren que los pacientes con FM tienen una actividad cerebral alterada durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo. Generalmente se ha observado un decremento en la actividad cerebral, que probablemente pueda ser explicado por el solapamiento con áreas encargadas de procesar el dolor y con una menor disponibilidad de recursos neurales. El estudio de la actividad cerebral durante tareas de memoria de trabajo puede revelar información sobre los mecanismos implicados en la disfunción cognitiva de la FM, incluso en ausencia de déficits conductuales. Para comprobar si existe afectación de la memoria de trabajo, registraremos la actividad eléctrica cerebral de los pacientes y de controles sanos durante la realización de una tarea *2-back*.

1.5.2.1. La tarea *n-back*

El paradigma *n-back* es una tarea de memoria de trabajo ampliamente utilizada que requiere que el participante indique si el estímulo presentado es igual al presentado *n* ensayos antes. La correcta ejecución de esta tarea depende de procesos adecuados de mantenimiento, actualización y recuperación del estímulo previamente presentado y está muy relacionada con el control atencional (Awh et al., 2006; Diamond, 2014; Gazzaley & Nobre, 2012). El estudio de la actividad EEG durante tareas de memoria de trabajo puede proporcionar nuevos conocimientos sobre las alteraciones cognitivas en la FM. En particular el estudio de los cambios de potencia en frecuencias específicas y el análisis de conectividad funcional entre áreas cerebrales puede ayudar a clarificar si las quejas de memoria pueden ser explicadas por una modulación atencional deficiente. Hay dos bandas de frecuencias que son particularmente importantes para este propósito: alfa posterior (9-14 Hz), que normalmente muestra una reducción de potencia cuando se necesita una mayor atención visual (Gevins, Smith, McEvoy, & Yu, 1997); y theta medio-frontal (4-7 Hz), en la que se han observado modulaciones durante tareas de memoria de trabajo (ver Hsieh & Ranganath, 2014). Esta última banda de frecuencias muestra un aumento en su potencia durante episodios de esfuerzo mental elevado, control cognitivo y modulación atencional *top-down* (Cavanagh & Frank, 2014; Onton, Delorme, & Makeig, 2005).

1.5.2.2. Objetivos e hipótesis

El objetivo del segundo experimento es comprobar si los pacientes con FM muestran alteraciones conductuales o en el EEG durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo *2-back*. Nuestras hipótesis de partida son:

- Las personas con FM tendrán una peor ejecución de la tarea, con tiempos de reacción más lentos, menor número de respuestas correctas y mayor número de falsas alarmas, en relación con controles sanos.
- Las personas con FM tendrán menor reducción de potencia de alfa posterior y menor aumento de potencia de theta medio-frontal tras la presentación del estímulo.
- La sincronización de fase de theta entre áreas medio-frontales y el resto de áreas del cuero cabelludo será menor en pacientes con FM.

1.5.3. Control cognitivo y ruido neural

La FM parece asociarse a dificultades para inhibir información irrelevante, especialmente aquella que está relacionada con el dolor (Dick et al., 2008; Leavitt & Katz, 2006). Como se ha indicado anteriormente, en relación con estas posibles deficiencias se han observado alteraciones estructurales en áreas mediales frontales y prefrontales y en la CCA, que también se relacionan con el control cognitivo (Luerding et al., 2008). Sin embargo, al igual que sucede con la inhibición

motora o la memoria de trabajo, los estudios de neuroimagen que han investigado el control o la inhibición cognitiva en la fibromialgia son muy escasos. En el estudio 3 de esta tesis comprobaremos el estado de los mecanismos de control cognitivo en pacientes con FM utilizando la tarea *Multi-Source Interference Task (MSIT)* (Bush & Shin, 2006), diseñada para maximizar el control cognitivo y causar una interferencia robusta durante la selección de respuesta.

La presencia de ruido neural, debido a fluctuaciones aleatorias causadas por la energía térmica, la actividad de canales iónicos o a *inputs* sinápticos irregulares, puede alterar la actividad de poblaciones neurales (Breakspear, 2017). La cognición depende de interacciones dinámicas entre redes cerebrales locales y distantes (Bressler & Menon, 2010), y por tanto, una alteración de estas interacciones a causa de una transferencia de información ruidosa y poco fiable puede ser la causa de un decremento en la ejecución cognitiva (Voytek & Knight, 2015). Los ciclos oscilatorios son ventanas temporales de procesamiento, y la fase de estos ciclos afecta a la probabilidad de que aparezcan potenciales de acción en neuronas individuales, lo cual es un mecanismo de transferencia de información interregional en el cerebro (Tort, Komorowski, Eichenbaum, & Kopell, 2010). De esta forma, un sistema menos coordinado y ruidoso tendrá mayores potenciales de acción distribuidos de forma aleatoria en referencia a la actividad oscilatoria de guía, mientras que un sistema muy coordinado solamente tendrá potenciales de acción en fases concretas de la actividad oscilatoria de guía.

Se ha observado que la pendiente de la densidad espectral de potencia (PSD) es un indicador útil del nivel de ruido neural (Voytek & Knight, 2015). En este sentido, los sistemas cuya actividad está altamente correlacionada tienen pendientes más pronunciadas que sistemas poco coordinados, mientras que señales aleatorias como el ruido blanco producen una pendiente plana (Freeman, Holmes, Burke, & Vanhatalo, 2003). El procesamiento de estímulos en medios poco coordinados y ruidosos probablemente esté deteriorado y sea difuso.

Aparte de una reducción en la pendiente del PSD, un aumento en el ruido neuronal debería acompañarse de una menor modulación de la potencia en los datos de tiempo-frecuencia tras la presentación del estímulo. El control cognitivo y la atención visual se relacionan con modulaciones en la actividad theta medio-frontal y alfa posterior (Cavanagh & Frank, 2014; Klimesch, 2012). En este sentido, mayor ruido debería perjudicar la sincronización de la actividad neuronal local, reflejándose en una menor modulación de la potencia de theta y alfa. Además, los déficits cognitivos también deberían estar relacionados con interacciones deterioradas entre áreas cerebrales distantes (Smith, 2015). Por lo tanto, un aumento del ruido neural debería acompañarse de una comunicación degradada en redes de larga distancia, que se sincronizan mediante theta u otras oscilaciones de baja frecuencia (Cavanagh & Frank, 2014; Cooper et al., 2015).

1.5.3.1. La tarea MSIT

La MSIT es una tarea diseñada para maximizar el control cognitivo y causar una fuerte interferencia durante la selección de la respuesta adecuada. En esta tarea los participantes deben responder con el dedo índice (1), corazón (2) o anular (3) al número diferente en un grupo de tres números. En la condición de control, el número diferente se localiza en una posición congruente al dedo de respuesta y los estímulos acompañantes son ceros (100, 020, o 003). En la condición de interferencia, el número diferente se localiza en una posición incongruente al dedo de respuesta y los distractores son otros números (1, 2 o 3; p.ej: 322, 221 o 131). La MSIT combina la disonancia entre la respuesta automática y la respuesta correcta del efecto Stroop, la interferencia causada por flancos incongruentes de la tarea Eriksen y la incongruencia espacial de la tarea Simon (Bush, Shin, Holmes, Rosen, & Vogt, 2003).

Esta tarea se ha utilizado para comprobar el funcionamiento del control cognitivo en diversas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia (Heckers et al., 2004), depresión (Davey, Yücel, Allen, & Harrison, 2012), o el trastorno obsesivo-compulsivo (Yücel et al., 2007). También se ha utilizado para comprobar los efectos de diferentes fármacos, factores genéticos, presencia de dolor crónico y consumo de cannabis (Bush et al., 2008, 2013; Gruber, Dahlgren, Sagar, Gönenc, & Killgore, 2012; Harding et al., 2012; Kennedy et al., 2012; Mao et al., 2014; Shehzad, DeYoung, Kang, Grigorenko, & Gray, 2012). Los estudios con resonancia magnética funcional han mostrado consistentemente que la MSIT

activa la CCA dorsal, la corteza prefrontal dorsolateral, y regiones parietales, produciendo una respuesta BOLD consistente, incluso en sujetos individuales. Además, dado que existen unas directrices estandarizadas para la administración de la MSIT, esta tarea se considera una herramienta útil para evaluar el funcionamiento de redes cíngulo-fronto-parietales en personas sanas y en personas con trastornos neuropsiquiátricos (Bush & Shin, 2006).

1.5.3.3. Objetivos e hipótesis

Mediante la aplicación de la MSIT pretendemos comprobar si la ejecución realizada por las pacientes con FM está conservada durante una tarea con diferentes fuentes de interferencia. Observaremos si los pacientes muestran mayor ruido neuronal midiendo la pendiente del PSD y también comprobaremos si tienen una menor modulación de la actividad cerebral que los controles sanos tras la presentación de los estímulos. Proponemos las siguientes hipótesis:

- Las personas con FM tendrán tiempos de reacción más largos que los controles durante los ensayos de interferencia de la MSIT.
- Los pacientes mostrarán mayor ruido neural que los controles, observándose una menor pendiente del PSD.
- Los pacientes mostrarán una menor reducción de potencia de alfa posterior y menor aumento de potencia de theta medio-frontal tras la presentación del estímulo.

- Los pacientes con FM tendrán una menor sincronización de la fase de theta entre áreas fronto-posteriores.



2. Método

A continuación se expone la metodología empleada en cada uno de los 3 experimentos que componen este trabajo.

2.1. Experimento 1: Inhibición motora reactiva

2.1.1. Participantes

La muestra se estaba constituida por 35 pacientes con FM y 35 controles sanas (GC), todas mujeres. Los grupos se emparejaron por edad y años de educación. Cinco pacientes FM y 4 GC fueron eliminadas del estudio debido a una ejecución inadecuada de la tarea o bien por problemas técnicos surgidos durante el registro de EEG. Una participante del GC fue eliminada de los análisis por informar de niveles elevados de dolor. Las pacientes fueron inicialmente contactadas por su médico o a través de asociaciones de pacientes y las participantes del GC se reclutaron en centros comunitarios. El diagnóstico de FM fue realizado generalmente por un médico de atención primaria y confirmado por un reumatólogo. Las pacientes con otras enfermedades que pudiesen explicar el dolor o con trastornos mentales (con la excepción de niveles de depresión y ansiedad moderados o bajos) no fueron incluidas en la muestra. Los mismos

criterios fueron utilizados para las integrantes del GC, que además tampoco podían tener historia de dolor crónico.

A todas las participantes se les pidió que durante las horas previas a la evaluación no fumaran, consumieran café, alcohol ni otros fármacos no prescritos por un médico. A las pacientes no se les solicitó que alterasen su pauta habitual de consumo de medicación. Todas las participantes tenían visión normal o corregida y eran diestras. Las variables socio demográficas de ambos grupos se describen en la tabla 1. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Santiago de Compostela siguiendo las indicaciones de la declaración de Helsinki. Antes de la sesión de registro se informó a las participantes sobre los procedimientos del estudio y todas firmaron el consentimiento escrito.

2.1.2. Procedimiento y tarea

Las participantes fueron entrevistadas sobre su estado de salud y se les evaluó en sus niveles de dolor y otros síntomas de la fibromialgia, incluyendo los problemas del estado de ánimo. Las pacientes completaron escalas visuales analógicas (o VAS por sus siglas en inglés *Visual Analogue-Scale*), la versión española del FSQ (*Fibromyalgia Survey Questionnaire*) (Carrillo-de-la-Peña, Triñanes, González-Villar, Romero-Yuste, et al., 2015; Frederick Wolfe et al., 2011), el Inventario de depresión de Beck (o BDI por sus siglas en inglés *Beck Depression Inventory*) (Beck, Steer, & Carbin, 1988; Sanz & Vázquez, 1998) y una

escala de catastrofismo ante el dolor (o PCS por sus siglas en inglés *Pain Catastrophizing Scale*) (García-Campayo, Rodero, Alda, Sobradie, Montero, & Moreno, 2008; Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995). Para evaluar la presencia de quejas cognitivas se utilizó el ítem 2 del FSQ.

Para el registro del EEG, se colocó a las participantes un gorro de registro. Los estímulos se presentaban en un monitor de 17 pulgadas colocado a 80 cm de su cabeza, mientras las participantes permanecían sentadas en una butaca cómoda. Se les explicó que durante la tarea debían mantener la mirada en un punto de fijación (cruz en el centro de la pantalla) y evitar movimientos de la cabeza. Las sesiones de registro se realizaron en una habitación aislada eléctricamente y con bajos niveles de luz y ruido.

La tarea *stop* consistía en la presentación de flechas en el centro de la pantalla apuntando hacia la derecha o la izquierda (ver Figura 1). Cada flecha empezaba siendo de color azul y posteriormente cambiaba a color verde, amarillo o rojo. La flecha se presentaba durante 500 ms y el cambio de color se producía entre los 200 y los 400 ms. Las participantes debían responder velozmente con su dedo índice de la mano del lado hacia el que apuntaba la flecha, pero si la flecha cambiaba a rojo debían intentar detener su respuesta. El milisegundo exacto del cambio del color de la flecha (o retraso de la señal de *stop*, SSD por sus siglas en inglés *Stop-Signal Delay*) se calculaba mediante el “*stair-tracking algorithm*” (Band & van Boxtel, 1999). Este algoritmo permite ajustar el intervalo de tiempo entre el estímulo inicial y la señal *stop* dependiendo del resultado de la inhibición en el

ensayo *stop* anterior. Dado que se adapta al tiempo de reacción de los sujetos, permite obtener alrededor de un 50% de ensayos *stop* correctamente inhibidos. Si la respuesta en el ensayo *stop* anterior era correctamente inhibida, el intervalo de tiempo entre la flecha inicial y el cambio de color se aumentaría en el próximo ensayo *stop*, aumentando también así la dificultad para inhibir la respuesta. Mientras que si no se podía inhibir correctamente el ensayo previo, el SSD se reducía en el siguiente ensayo *stop* (Logan et al., 1984).

En los ensayos en los que la flecha era verde o amarilla no debía detenerse la respuesta. En este caso, el intervalo entre el estímulo inicial (flecha azul) y el cambio de color, se seleccionaba aleatoriamente entre 200 y 400 ms. En el intervalo entre estímulos se presentaba una cruz de fijación y podía tener cualquier duración aleatoria entre 2 y 2,6 segundos.

La tarea constaba de 240 ensayos, 80 de los cuales eran *stop*. Durante la realización de la tarea las participantes tenían 5 descansos de duración indeterminada y podían reanudar la tarea cuando desearan. Para asegurarse de que las participantes comprendían la tarea, todas ellas realizaron 10 ensayos de prueba antes de comenzar el registro. La tarea fue diseñada y presentada usando el software *PsychoPy* (Peirce, 2008).

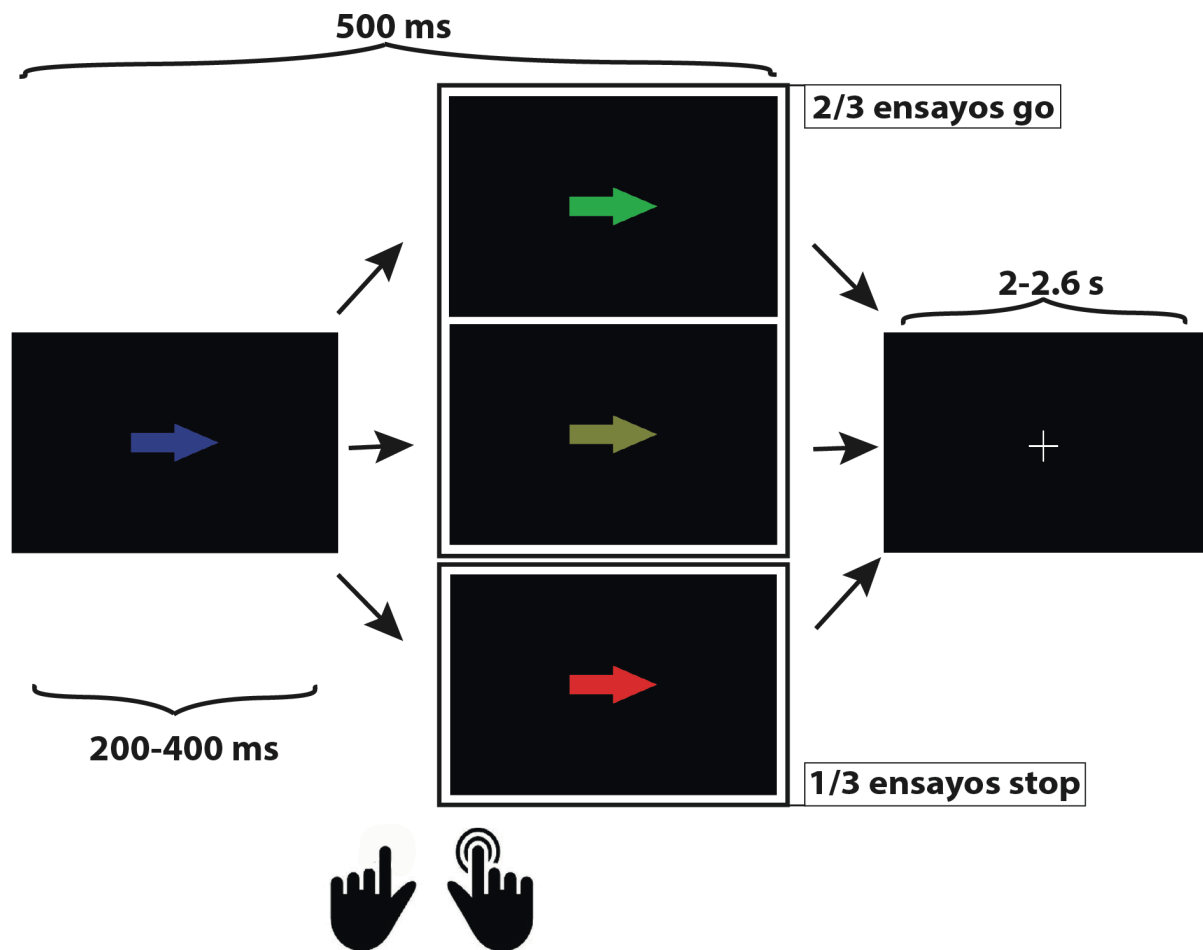


Figura 1: Diseño de la tarea de señal de stop. Cada ensayo comenzaba con una flecha azul apuntando hacia derecha o izquierda. Posteriormente cambiaba a color verde o amarillo en los ensayos *go* (2/3 de las veces) o a rojo en los ensayos *stop* (1/3 de las veces). Las participantes debían responder lo más rápido posible a la dirección de la flecha, y detener su respuesta si la flecha cambiaba a rojo. El intervalo entre estímulos era de una duración variable entre 2 y 2,6 segundos.

2.1.3. Registro y análisis del EEG

La actividad EEG se registró mediante 32 electrodos activos (siguiendo el sistema internacional 10-20) insertados en un gorro de electrodos. El registro se realizó utilizando un amplificador *ActiChamp* de *Brain Vision*. Además, se colocaron 4 electrodos de superficie adicionales para registrar los movimientos

oculares verticales y horizontales. El electrodo FP1 se utilizó como referencia y FPz como tierra. Las impedancias se mantuvieron por debajo de los 10 K Ω . La señal se registró a una tasa de muestreo de 500 Hz y se filtró con un filtro paso-banda en línea (0,1-100 Hz) y un filtro *notch* (50 Hz).

Los datos de EEG se analizaron utilizando el software *EEGlab 13.3* (Delorme & Makeig, 2004). Primero se redujo la tasa de muestreo a 250 Hz. Los canales con registro inadecuado fueron eliminados y remplazados por interpolación de *splines* esféricos. Los segmentos con artefactos oculares muy notorios fueron eliminados tras inspección visual. El EEG se filtró utilizando un filtro FIR paso bajo a 30 Hz. Se extrajeron épocas desde -800 ms a 1800 ms tras la presentación del cambio de color de la flecha. Por tanto, las épocas analizadas no son en base a la flecha inicial, sino al momento en que cambia de color y se confirma si es un ensayo *go* o *stop*. Se aplicó una versión extendida del análisis de componentes independientes (o ICAs por sus siglas en inglés *Independent component analysis*) para posteriormente eliminar de forma manual los componentes relacionados con movimientos oculares o con actividad muscular. El EEG fue re-referenciado utilizando el método “*Reference Electrode Standardization Technique*” (REST) (Yao, 2001). Este método permite transformar el EEG con referencia inicial en cualquier localización a un punto virtual localizado en el infinito, lejos de la influencia de actividad neural, siendo un lugar ideal para una referencia neutra. El re-referenciado REST ha sido validado para el estudio de los ERPs (Tian & Yao, 2013). Se corrigió la línea base entre -550 y -400 ms antes de la presentación de la señal de *stop* o *go*. Se eligió este intervalo de línea

base porque después de los -400 ms puede haber actividad evocada por la presentación de la primera flecha.

Tras realizar el promediado de los ERPs, aplicamos un análisis de componentes principales temporal (ACPt) utilizando el software ERP PCA *toolkit* (Dien, 2010). El ACPt permite separar componentes solapados temporalmente, simplificando el análisis y la descripción de datos complejos. Esta técnica produce una serie de factores temporales (FTs) libres de las influencias de componentes cercanos, y permite la eliminación de influencias subjetivas en la identificación de los picos de los ERPs. Para seleccionar el número de factores a retener se utilizó el test de sedimentación (Cattell, 1966), siendo 6 el número final, los cuales explicaron un 93% de la varianza. Los factores se extrajeron basándose en la matriz de covarianzas (rotación Promax). El ACPt utiliza los puntos de tiempo muestreados como variables, y cada participante, tarea, condición y electrodo como una observación. Una vez realizado se obtiene una matriz con las cargas factoriales y otra con las puntuaciones de los factores; las cargas factoriales describen el curso temporal de cada factor y las puntuaciones de factor proporcionan un valor para cada observación (Foti, Hajcak, & Dien, 2009). Las puntuaciones factoriales son medidas transformadas del voltaje original y pueden usarse como una medida de la amplitud. Posteriormente se reconstruyeron los componentes en unidades de microvoltios multiplicando las cargas factoriales por las puntuaciones de factor en cada electrodo, sujeto y condición. Para los análisis estadísticos se utilizó el electrodo que mostraba mayor amplitud en cada componente. De los 6 componentes extraídos no analizamos el Factor Temporal

4 (FT4), por tener una latencia muy tardía (852 ms) y no identificarse con ninguno de los factores esperados. El resto de los factores obtenidos se describen en el apartado de resultados.

También calculamos el *Global Field Power* (GFP), una medida global de la potencia del campo eléctrico que se computa como la desviación típica de todos los electrodos (referenciados a la referencia promedio) en cada uno de los puntos temporales. Momentos con diferencias topográficas muy pronunciados tendrán un mayor valor de GFP que momentos con pocas diferencias de voltaje entre los electrodos.

2.1.4. Análisis estadísticos

Las diferencias entre grupos en las medidas socio-demográficas, medidas de dolor (VAS y FSQ) y estado de ánimo (BDI) se analizaron utilizando pruebas *t-student* para muestras independientes. Para comprobar las diferencias de grupo en los tiempos de reacción (TRs), la proporción de respuestas correctas y los tiempos medios de retraso de la señal de *stop* o SSD, se aplicaron pruebas *t-student* para muestras independientes. Para los datos electrofisiológicos (factores obtenidos por ACpt e índice GFP) se realizaron ANOVAs de medidas repetidas con los factores *grupo* (FM o GC) y *condición* (*go* o *stop*). En situaciones en las que no se cumpliera la asunción de esfericidad, se aplicó la corrección Greenhouse–Geisser para ajustar los grados de libertad de los valores F. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software *IBM SPSS Statistics 20*.

2.2. Experimento 2: Memoria de trabajo

2.2.1. Participantes

La muestra inicial fue la misma que para el experimento 1. En este caso, se eliminaron 3 participantes del grupo FM y 4 del GC debido a la baja calidad de los datos registrados, y una participante más del GC por informar de niveles elevados de dolor.

2.2.2. Procedimiento y tarea

El procedimiento para la obtención del consentimiento, para la administración de los tests y la colocación del gorro de registro fue idéntico al descrito en el experimento 1.

Todas las participantes realizaron una tarea *2-back* (ver Figura 2). Se presentaba un número entre 0 a 9 en una pantalla de 17 pulgadas colocada a 80 cm de distancia de su cabeza. Los números se presentaban en color blanco con un fondo gris oscuro. Cada número aparecía durante 500 ms, con un intervalo entre estímulos de una duración aleatoria de entre 1500 y 1900 ms en el que se presentaba solamente el fondo de pantalla gris. A las participantes se les pedía que pulsasen un botón en una caja de respuestas cada vez que aparecía un estímulo objetivo (i.e. un número idéntico al presentado en dos ensayos anteriores, de ahí el nombre *2-back*). La respuesta se debía realizar con el dedo índice de la

mano dominante. La tarea constaba de 220 ensayos, 66 de los cuales (un 30%) eran estímulos objetivo. Para asegurarse de que las participantes comprendían la tarea, todas ellas realizaron 10 ensayos de prueba antes de comenzar el registro. La tarea fue diseñada y presentada usando el software *PsychoPy* (Peirce, 2008).

Se guardaron y analizaron los tiempos de reacción para las respuestas correctas. Para obtener el porcentaje de respuestas correctas se dividió el número de respuestas correctas entre el número de ensayos objetivo. También se registró y analizó el número de falsas alarmas.

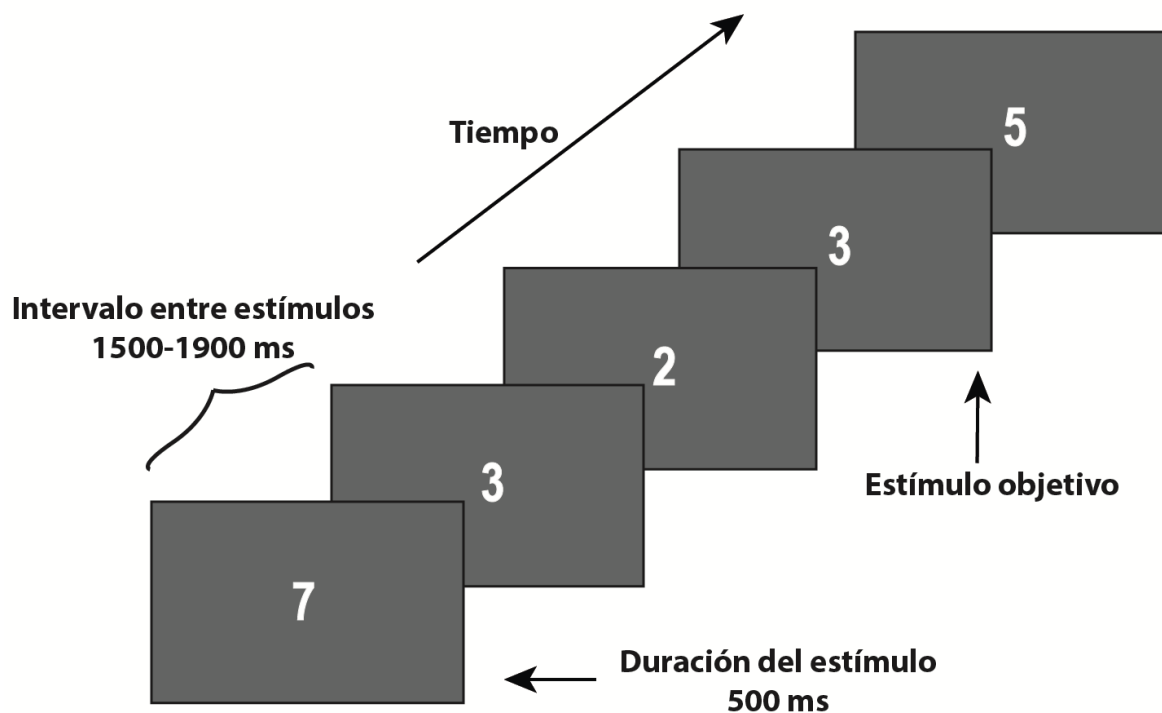


Figura 2: Diseño de la tarea 2-back. Cada ensayo comenzaba con la presentación de un número cualquiera entre 0 y 9, durante 500 ms y con un intervalo entre estímulos variable entre 1500 y 1900 ms, en el que la pantalla permanecía de color gris. Los estímulos a los que había que dar respuesta (objetivo) eran aquellos iguales a los presentados 2 ensayos antes.

2.2.3. Registro y análisis del EEG

El proceso de colocación del gorro de registro y de obtención del EEG es el mismo que el descrito para el experimento 1.

Todos los ensayos (tanto los objetivo como los no objetivo) fueron utilizados para los análisis electrofisiológicos; solo se eliminaron aquellos no respondidos correctamente (falsos positivos u omisiones). De este modo se obtuvo una mayor razón señal/ruido a la que se hubiera obtenido si se utilizasen solamente los estímulos objetivo, y permitió acortar la duración de la tarea y minimizar los efectos del cansancio. Esta decisión fue tomada, además, teniendo en cuenta que los ensayos no objetivo implican los mismo mecanismos atencionales y procesos de categorización que los objetivo, a excepción de actividad cerebral relacionada con la respuesta.

Los datos de EEG se procesaron utilizando el software *EEGLab 13.3* (Delorme & Makeig, 2004). Los electrodos con registros de baja calidad fueron reemplazados por interpolación de *splines* esféricos. El EEG fue re-referenciado a una referencia media y se redujo la tasa de muestreo a 250 Hz. Los segmentos de EEG con artefactos oculares graves fueron eliminados mediante inspección visual. Los datos se filtraron con un filtro paso-alto de 0,5 Hz y uno paso bajo de 40 Hz. Se extrajeron épocas desde 0,8 s pre-estímulo a 1,8 s post-estímulo. Tras eliminar las tendencias lineales de las épocas se aplicó una versión extendida de ICAs utilizando el algoritmo implementado en *EEGLab* con el objetivo de eliminar

los componentes relacionados con artefactos oculares o musculares. Finalmente se eliminaron de forma automática las épocas con valores por encima de $-100 \mu V$ o $+100 \mu V$.

La descomposición tiempo-frecuencia del EEG se realizó multiplicando la potencia de espectro del EEG por la potencia de espectro de diferentes *wavelets* complejas de tipo Morlet y luego calculando la inversa de la Transformada Rápida de Fourier de ese producto. Se crearon 32 *wavelets* con frecuencias de 3 a 35 Hz, con incrementos de frecuencia en escala logarítmica. La *wavelet* de frecuencia más baja (3 Hz) tenía 3 ciclos, mientras que la más alta 8 ciclos. El número de ciclos también se incrementaba en escala logarítmica. La línea base de los datos de tiempo-frecuencia se corrigió transformando los cambios en potencia en cada píxel a decibelios (dB), en relación a la potencia media del intervalo de línea base (de -400 a -100 ms). Para la selección de ventanas de tiempo-frecuencia específicas (sin hacer conjeturas sobre las diferencias de grupo), primero promediamos los valores de potencia juntando ambos grupos y luego seleccionamos los electrodos y las ventanas de tiempo-frecuencia en las cuales la modulación de potencia era más clara. La potencia media en estas ventanas, para cada sujeto y condición fueron utilizadas para el análisis estadístico.

Para comprobar la conectividad entre diferentes electrodos, primero aplicamos un filtro espacial Laplaciano. Este filtro elimina componentes que son muy extensos en el espacio dejando solamente componentes locales y minimizando los patrones de falsa conectividad debido al volumen de conducción.

El filtro Laplaciano se computó utilizando un código de Matlab proporcionado por Kayser & Tenke (2006) utilizando *splines* de $m = 4$ y constante de suavizado = 10-5. Posteriormente se calculó el *debiased Weighted Phase Lag Index* (dWPLI) (Vinck, Oostenveld, van Wingerden, Battaglia, & Pennartz, 2011). Este índice es una extensión del *Phase Lag Index* (Stam, Nolte, & Daffertshofer, 2007), que pondera la diferencia de fase entre dos señales en relación a la magnitud del componente imaginario. El dWPLI permite calcular la asimetría de la distribución de las diferencias de fase entre dos señales mientras que reduce la influencia de diferencias de fase cercanas a cero, por lo que también minimiza falsos patrones de conectividad debidos al volumen de conducción. El dWPLI se obtuvo utilizando el código de Matlab adaptado de Cohen (2014). Utilizamos los electrodos FC1 y FC2 como origen (*seed*) para el cálculo de conectividad. Primero calculamos el dWPLI entre FC1 y el resto de los electrodos para cada punto de tiempo-frecuencia y sujeto, y luego se siguió el mismo procedimiento con el electrodo FC2. Posteriormente calculamos la media de esos dos electrodos para obtener los valores de conectividad entre un electrodo virtual FC1/FC2 y el resto de los electrodos. Para corregir la línea base, a los valores de conectividad obtenidos se le sustrajo la media del periodo entre -400 y -100 ms. Finalmente computamos la gran media entre el electrodo virtual FC1/FC2 y cada uno de los electrodos restantes. En esta etapa, utilizamos el mismo proceso de selección de ventanas tiempo-frecuencia que para las ventanas de potencia: se promediaron las puntuaciones de conectividad de ambos grupos y luego se seleccionaron las ventanas con mayor puntuación. El valor medio de dWPLI en esa ventana, para cada sujeto y cada condición, fue utilizado en los análisis estadísticos

2.2.4. Análisis estadísticos

Las diferencias entre grupos en las medidas socio-demográficas, medidas de dolor (VAS y FSQ) y estado de ánimo (BDI) se analizaron utilizando pruebas *t-student* para muestras independientes. Los datos conductuales de la tarea *2-back*, y los valores de potencia y conectividad también se compararon utilizando pruebas *t-student* para muestras independientes.

2.3. Experimento 3: Control cognitivo

2.3.1. Participantes

En este estudio utilizamos una muestra diferente de 19 pacientes con FM y 22 participantes del grupo control (GC). Los grupos fueron equiparados en sexo (todas mujeres), edad y años de educación. Las pacientes fueron inicialmente contactadas por su médico o a través de asociaciones de pacientes, y las controles se reclutaron en centros comunitarios. Los criterios de inclusión eran tener diagnóstico de FM (normalmente realizado por un médico de atención primaria y confirmado por un reumatólogo) y presencia de quejas subjetivas de disfunción cognitiva. Todas las pacientes incluidas en el estudio informaron de problemas cognitivos moderados o graves, persistentes y generalizados en la escala de severidad de síntomas del *Fibromyalgia Survey Questionnaire* (Carrillo-de-la-Peña, Triñanes, González-Villar, Romero-Yuste, et al., 2015). Los criterios de

exclusión incluían la presencia de otro trastorno que pudiese explicar el dolor y la fatiga, depresión severa, trastorno por ansiedad generalizada u otro trastorno mental (excluyendo niveles moderados de depresión o ansiedad). Los mismos criterios de exclusión fueron aplicados para las participantes del GC, que además no debían tener ninguna historia de dolor crónico.

A todas las participantes se les aconsejó que no debían fumar o consumir café, alcohol, u otros fármacos no prescritos por su médico en las dos horas previas a la evaluación, aunque no se les pidió que alterasen su pauta habitual de tratamiento médico. Una participante del grupo FM fue excluida del estudio debido a una ejecución inadecuada de la tarea. Los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Santiago siguiendo las indicaciones de la declaración de Helsinki. Antes de la sesión de registro se informó a las participantes sobre los procedimientos del estudio y dieron consentimiento escrito. Recibieron una compensación económica de 25€ para sufragar el gasto de desplazamiento al centro de investigación.

2.3.2. Procedimiento y tarea

En la sesión clínica, se realizó una entrevista que incluía cuestiones diversas sobre su estatus de salud y una evaluación con diferentes tests neuropsicológicos (no incluidos en el presente trabajo). Además completaron varias VAS sobre los distintos síntomas de la fibromialgia, el FSQ (Carrillo-de-la-Peña, Triñanes, González-Villar, Romero-Yuste, et al., 2015; Wolfe et al., 2011), el

Inventario de depresión de Beck (Beck et al., 1988; Sanz & Vázquez, 1998) y el Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (o MFE por sus siglas en inglés *Memory Failures of Everyday Questionnaire* (Montejo-Carrasco, Montenegro, & Sueiro, 2012; Sunderland, Harris, & Gleave, 1984).

Para la obtención del EEG se colocó un gorro de registro. Las participantes se sentaron en una butaca cómoda en una habitación aislada de ruidos electromagnéticos o auditivos y con poca luz. La tarea Multi-Source Interference Task (Bush & Shin, 2006) se presentaba en una pantalla de 17 pulgadas colocada a 80 cm de su cabeza). En esta tarea se requiere que se responda con la mano derecha a la identidad del número que es diferente dentro de un grupo de tres números, mientras se debe ignorar su posición. Las respuestas se realizaban en una caja de respuestas con tres botones etiquetados con los números “1”, “2” y “3” (de izquierda a derecha), a los cuales los participantes deberían responder con su dedo índice, corazón, o anular, respectivamente. Se les solicitó que respondiesen tan rápido como fuese posible pero sin sacrificar la precisión. Antes de realizar la tarea se les explicaron las instrucciones con claridad y realizaron 10 ensayos de práctica (ver Figura 3).

La MSIT consistió en 400 ensayos presentados de forma aleatoria (200 ensayos congruentes y 200 incongruentes) divididos en 10 bloques de 40 ensayos cada uno. Los ensayos congruentes incluían tres tipos de estímulo (‘100’, ‘020’ and ‘003’), en los que el número diferente siempre se localizaba en una posición congruente a la del dedo de la respuesta. Para los ensayos incongruentes había

12 posibles combinaciones ('221', '212', '331', '313', '112', '211', '332', '233', '131', '311', '232' and '322') y el número diferente se localizaba en una posición incongruente a la del dedo de respuesta. Cada ensayo consistía en la presentación del estímulo durante 900 ms, seguido por un intervalo durante el cual la pantalla permanecía en negro. Para minimizar las respuestas relacionadas con la expectativa del estímulo, el intervalo entre estímulos variaba de forma aleatoria entre 1700 y 2200 ms. Se registraron todas las respuestas ejecutadas entre 150 y 2500 ms tras la presentación del estímulo. Al final de cada bloque se les permitía descansar durante tanto tiempo como necesitasen y debían pulsar un botón de la caja de respuestas para continuar con la tarea. La tarea fue diseñada y presentada usando *PsychoPy* (Peirce, 2008).

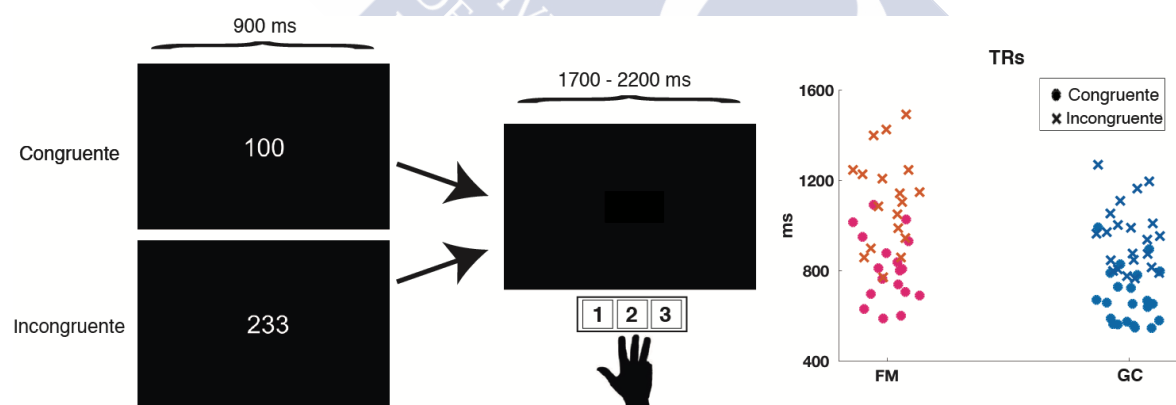


Figura 3: Diseño de la tarea *MSIT* y nube de puntos con los tiempos de reacción para cada grupo (FM: pacientes con fibromialgia; GC: grupo control) y cada condición. Cada ensayo comenzaba presentando tres números durante 0,9 segundos. El participante debía responder lo más rápidamente a la identidad del número diferente. En la condición congruente el número diferente se localizaba en la misma posición que el dedo de respuesta, mientras que en la incongruente el número diferente se localizaba en una posición diferente a la del dedo de respuesta.

2.3.4. Registro y análisis del EEG

El electroencefalograma se registró utilizando un gorro con 62 electrodos activos (sistema internacional 10-20), y con referencia en la punta de la nariz. El EEG se amplificó usando un amplificador *Actichamp* de *BrainVision* (*Brain Products inc.*). Cuatro electrodos de superficie adicionales se colocaron 1 cm arriba y abajo del ojo derecho y en el canto lateral de ambos ojos para monitorizar los movimientos oculares horizontales y verticales. El electrodo FPz se utilizó como tierra. Las impedancias se mantuvieron por debajo de los 10 k Ω . La señal EEG fue muestreada a 500 Hz y filtrada en línea con un filtro paso-banda 0,1-100 Hz y un filtro notch a 50 Hz.

Los datos de EEG registrados se procesaron utilizando *EEGlab* 13.3 (Delorme & Makeig, 2004). Los electrodos con registros de baja calidad fueron reemplazados por interpolación de splines esféricos. Posteriormente se eliminaron los segmentos de EEG con muchos movimientos oculares u otros artefactos muy contaminantes. Los datos se filtraron con un filtro FIR paso banda 0,1-80 Hz, y se extrajeron las épocas entre 800 ms pre-estímulo y 1800 ms post-estímulo. Después de eliminar las tendencias lineales de las épocas, se aplicó una versión extendida del análisis ICAs, a partir del cual se eliminaron los componentes relacionados con movimientos oculares o artefactos musculares. Para evitar la introducción de sesgos en los datos, el experimentador que llevó a cabo el pre-procesamiento manual no sabía a qué grupo correspondía cada participante.

La densidad espectral de potencia (PSD) del EEG se calculó para cada electrodo por separado usando la función "spectopo.m" incluida en *EEGlab*. Este cálculo se obtuvo utilizando los datos del EEG de entre 200 y 1200 ms después de la presentación del estímulo en todas las épocas. Posteriormente, las ventanas del EEG de 1 segundo (con 50% de solapamiento entre ellas) se multiplicaron por una ventana *Hamming*. Cada ventana se transformó al dominio de frecuencia usando la Transformada Rápida de Fourier. A continuación, se calculó el PSD mediante el método de Welch, y se promedió el valor de todos los electrodos del cuero cabelludo. Finalmente, mediante el cálculo de la regresión lineal por mínimos cuadrados, se obtuvo la pendiente de la función del PSD en un espacio log-log (es decir, tanto la potencia como la frecuencia en una escala logarítmica). La regresión se calculó para valores de potencia entre 3 y 30 Hz. Las frecuencias más altas no se incluyeron debido a que pueden ser causadas por artefactos musculares. En las comparaciones estadísticas se utilizaron los valores de la pendiente obtenidos tras realizar la regresión lineal en cada participante y condición.

Para las etapas posteriores del análisis del EEG se aplicó un filtro de superficie Laplaciano basado en *splines* esféricos. Este filtro permite eliminar actividad eléctrica que aparece en grandes extensiones del cuero cabelludo, acentuando la actividad eléctrica local. La capacidad del filtro Laplaciano para resaltar aspectos locales de la actividad permite minimizar resultados de conectividad falsos que se deben a la conducción de volumen. Este método ha sido utilizado y validado para este propósito en investigaciones previas

(Srinivasan, Winter, Ding, & Nunez, 2007; Winter, Nunez, Ding, & Srinivasan, 2007). El filtro Laplaciano de superficie se aplicó usando código de Matlab proporcionado por Kayser & Tenke (2006) (con *splines* de $m = 4$, constante de suavizado = 10^{-5}).

La descomposición tiempo-frecuencia del EEG se realizó multiplicando el espectro de potencia de los datos de EEG por el espectro de potencia de diferentes *wavelets* complejas Morlet y calculando la inversa de la transformada rápida de Fourier de esta multiplicación. Se crearon 40 *wavelets* con intervalos de frecuencia en escala logarítmica (de 3 a 80 Hz), con 3 ciclos en la frecuencia más baja hasta 8 en la frecuencia más alta (también con incremento en una escala logarítmica). Se realizó una corrección de línea base calculando el cambio de potencia de cada píxel de tiempo-frecuencia en dB, en relación con la potencia media en el intervalo de -400 a -100 ms. Para los valores de potencia en localizaciones medio-frontales se promediaron los electrodos FC1, FCz y FC2; y para las localizaciones posteriores se promediaron los electrodos PO3, POz y PO4. Para seleccionar las ventanas de frecuencia a analizar, observamos que las modulaciones más evidentes de la banda theta en las localizaciones medio-frontales se producían entre 3 y 6 Hz, mientras que la modulación más relevante de alfa en localizaciones posteriores se producía entre 9 y 12 Hz. Posteriormente se seleccionaron 2 ventanas de tiempo diferentes (300-600 ms y 600-1100 ms) para las comparaciones estadísticas, debido a que eran las que mostraban mayor modulación de potencia de theta y alpha (ver Figura 9). La selección de los electrodos estuvo basada en los resultados de estudio previos, que relacionan

theta con localizaciones medio-frontales y alfa con áreas posteriores, mientras que el criterio de selección de las ventanas de tiempo y frecuencia fue el que mostrasen una mayor modulación de potencia en el promedio de ambos grupos. Este procedimiento permite la selección de ventanas de tiempo-frecuencia de forma ortogonal a las posibles diferencias de grupo.

Situaciones en las que hay mayores niveles de ruido deberían estar acompañadas de una peor comunicación entre redes neurales. La MSIT es una tarea que activa redes cognitivo-atencionales fronto-parietales (Bush & Shin, 2006) y existen investigaciones previas que encontraron mayor conectividad entre áreas fronto-posteriores durante situaciones que requieren control cognitivo (Cohen & Van Gaal, 2013). Por estas razones analizamos la conectividad de fase entre localizaciones fronto-centrales y posteriores. Para la obtención de un valor de conectividad utilizamos el *Phase-Locking Value* (PLV) (Lachaux, Rodriguez, Martinerie, & Varela, 1999). Este índice mide la consistencia de la diferencia de fase entre 2 señales. Para obtenerlo, primero promediamos los EEGs en los electrodos FC1, FCz y FC2 para localizaciones medio-frontales y los de PO3, POz y PO4 para ubicaciones posteriores. En este sentido, el uso del promedio de varios electrodos permite aumentar la relación señal/ruido. Los valores de PLV entre las localizaciones medio-frontales y posteriores se calcularon para los mismos puntos de tiempo y frecuencias que se utilizaron para los análisis de tiempo-frecuencia. Los valores fueron corregidos en la línea de base restando la PLV media de cada frecuencia en el periodo de -400 a -100 ms antes de la presentación del estímulo. En esta etapa, para seleccionar las ventanas de tiempo y frecuencia en las que

analizar los valores de conectividad, usamos el mismo procedimiento descrito para el análisis de potencia. Es decir, se promediaron los valores de conectividad de ambos grupos y condiciones, y luego se seleccionaron las ventana con los valores de conectividad más altos. Los valores medios de PLV de estas ventanas para cada sujeto y condición se utilizaron en la comparación estadística.

2.3.5. Análisis estadísticos

Los grupos se compararon en las variables sociodemográficas y clínicas (VAS, WPI, FSQ, MFE y BDI) mediante pruebas *t-student* para muestras independientes (ver Tabla 3). Para analizar los datos conductuales (TRs, desviación típica de los TRs y número de respuestas correctas) y datos electrofisiológicos (pendiente PSD, potencia de theta, potencia de alfa y PLV) se utilizaron ANOVAs de medidas repetidas con el factor *grupo* como factor entre-sujetos y *condición* como factor intra-sujetos. Se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser en las situaciones en las que se incumplía la esfericidad de los datos.

Además, dado que la diferencia entre los TRs de la condición incongruente y la congruente proporciona un índice de las habilidades inhibitorias de los sujetos (véase Veldhuijzen et al., 2012), para comparar si existen diferencias de grupo en este índice, realizamos una prueba *t-student* de muestras independientes con los valores TR incongruente - TR congruente en cada participante.

3. Resultados

En las siguientes páginas describiremos los resultados obtenidos para cada uno de los experimentos.

3.1. Experimento 1: Inhibición motora reactiva

3.1.1. Datos socio-demográficos de las participantes

Como se puede observar en la Tabla 1, entre ambos grupos no hay diferencias significativas en edad o años de educación. Sin embargo, las pacientes con FM informaron de mayor nivel de quejas cognitivas (medidos por el ítem 2 del FSQ), mayor número de áreas con dolor y mayor nivel de dolor (medidos por el WPI y una escala visual-analógica, respectivamente), un nivel más alto de depresión (medido por una VAS y el inventario de depresión de Beck), mayor fatiga (medido con una VAS), y mayor nivel de catastrofismo ante el dolor (medido con el PCS),.

	FM (n=30) media(dt)	GC (n=30) media(dt)	Diferencia t_{58} (p)
Edad	49 (9,4)	48,6 (9,9)	0,17 (0,8)
Años de estudios	10,5 (3,3)	10,9 (3)	-0,5 (0,6)
BDI	20,7 (10)	9,7 (5,5)	4,8 (< 0,001)
WPI	11,9 (4,3)	1,9 (1,9)	11,6 (< 0,001)
FSQ2	1,96 (0,7)	0,87 (0,7)	6,2 (< 0,001)
VAS dolor	6,4 (1,6)	2,6 (2,8)	6,2 (< 0,001)
VAS fatiga	6,2 (1,6)	2,6 (2,3)	6,8 (< 0,001)
VAS ánimo	5,6 (2,7)	3,2 (2,6)	3,5 (= 0,001)
PCS	24,2 (14,3)	9,9 (7,6)	4,7 (< 0,001)
Medicación			
AINEs	19	1	
Pregabalina/Gabapentina	10	0	
Antidepresivos	16	1	
Opiáceos	7	0	
Ansiolíticos	11	1	

Tabla 1: Puntuaciones medias y comparaciones estadísticas para las variables psicosociales evaluadas. *Abreviaturas:* BDI - Beck Depression Inventory; WPI - Widespread Pain Index; FSQ2 – Ítem 2 del Fibromyalgia Survey Questionnaire; PCS – Pain Catastrophizing Scale; VAS - Visual Analogue Scales o escalas visuales-analógicas sobre intensidad del dolor, fatiga y estado de ánimo en el último mes (entre 0 y 10, donde 10 indica el peor estado). AINEs – Antiinflamatorios no esteroideos.

3.1.2. Datos conductuales

En cuanto a los datos conductuales, ambos grupos realizaron la tarea de forma similar. No se observaron diferencias entre grupos en tiempos de reacción ante los ensayos *go* ($t(58) = -0,39$; $p = ,7$) (FM : 584 ± 99 ms; GC : 593 ± 76 ms) o ante los ensayos *stop* no inhibidos ($t(58) : -0,41$; $p = ,45$) (FM : 498 ± 69 ms; GC: 504 ± 57 ms). Tampoco se observaron diferencias de grupo en los SSD de los ensayos *stop* ($t(58) = -0,59$; $p = ,55$) (FM : $256 \pm 5,1$ ms; GC : $257 \pm 5,4$ ms), o en la proporción de ensayos *stop* correctamente inhibidos ($t(58) = -0,75$; $p = ,45$) (FM : $,54 \pm ,2$; GC : $,59 \pm ,2$) o incorrectamente inhibidos (resultados complementarios a los correctamente inhibidos).

3.1.3. Análisis de componentes principales

A continuación describimos los resultados de la comparación estadística en cada uno de los factores obtenidos, ordenados de mayor a menor porcentaje de varianza explicada. Como ya se indicó en el método, el factor temporal 4 no se incluyó en los análisis debido a su latencia superior a 800 ms. Los trazados y topografías de cada uno de estos factores se pueden observar en la Figura 4.

El factor temporal 1 explicó el 32% de la varianza, y mostró su máxima amplitud en el electrodo CP2 a los 468 ms. Dada su latencia y topografía lo identificamos con el componente P3 de los ERPs. La amplitud de este factor fue significativamente mayor para la condición *stop* ($F(1,58) = 27,7$; $p < ,001$) (*go* : $2,65 \pm 3,0 \mu V$; *stop* : $3,95 \pm 3,2 \mu V$). Aunque la amplitud de este componente fue mayor para el grupo control, no se observaron diferencias significativas de grupo ($F(1,58) = 1,8$; $p = ,18$) (FM : $2,79 \pm 3,1 \mu V$; GC : $3,81 \pm 3,2 \mu V$) o interacción condición*grupo ($F(1,58) = 0,8$; $p = ,38$).

El factor temporal 2 explicó el 17% de la varianza, teniendo su máxima amplitud en el electrodo F8 a los 112 ms, por lo que parece corresponderse con el componente N2. La amplitud de este factor fue significativamente mayor para la condición *stop* ($F(1,58) = 47,0$; $p < ,001$) (*go* : $1,24 \pm 2,0 \mu V$; *stop* : $1,88 \pm 2,0 \mu V$). No se observaron diferencias de grupo ($F(1,58) = 0,02$; $p = ,88$) (FM : $1,52 \pm 2,1 \mu V$; GC : $1,6 \pm 2,0 \mu V$) o interacción condición*grupo ($F(1,58) = 1,39$; $p = ,24$).

El factor temporal 3 explicó el 16% de la varianza, y mostró su máxima amplitud en el electrodo O1 a los 180 ms, por lo que parece reflejar la activación de áreas ligadas al procesamiento visual de los estímulos. La amplitud de este factor fue significativamente mayor para la condición *stop* ($F(1,58) = 60$; $p < ,001$) (*go* : $-1,85 \pm 2,2 \mu V$; *stop* : $-2,73 \pm 2,5 \mu V$). De nuevo, aunque la amplitud de este componente fue mayor para las controles, no se observaron diferencias significativas de grupo ($F(1,58) = 2,33$; $p = ,13$) (FM : $-1,83 \pm 2,2 \mu V$; GC : $-2,76 \pm 2,6 \mu V$) o interacción condición*grupo ($F(1,58) = 0,11$; $p = ,74$).

El factor temporal 5 explicó el 9% de la varianza, teniendo máxima amplitud en el electrodo Pz a los -170 ms. Cabe recordar que las señales *stop* (flecha de color rojo) y *go* (flecha de color verde o amarillo) siempre estaban precedidas de una flecha azul que indicaban la mano con la que se debía dar la respuesta. En este sentido, el FT5 parece recoger la actividad cerebral asociada al procesamiento de esta flecha inicial. No se observaron diferencias de condición en este factor ($F(1,58) = 0,14$; $p = ,7$) (*go* : $-1,33 \pm 1,4 \mu V$; *stop* : $-1,29 \pm 1,4 \mu V$). Tampoco se observaron diferencias de grupo ($F(1,58) = 3,22$; $p = ,08$) (FM : $-1,00 \pm 1,2 \mu V$; GC : $-1,63 \pm 1,5 \mu V$) o interacción condición*grupo ($F(1,58) = 0,83$; $p = ,36$).

Finalmente, el factor temporal 6 también explicó el 9% de la varianza, y mostró su máxima amplitud en el electrodo P8 a los 372 ms, también parece estar relacionado con el componente P3. Su amplitud fue significativamente mayor para la condición *stop* ($F(1,58) = 50,1$; $p < ,001$) (*go* : $-1,0 \pm 2,2 \mu V$; *stop* : $-2,4 \pm 2,4 \mu V$). No se

observaron diferencias de grupo ($F(1,58) = 0,13$; $p = ,71$) (FM : $-1,81 \pm 2,5 \mu V$; GC : $-1,61 \pm 2,2 \mu V$) o interacción condición*grupo ($F(1,58) = 0,48$; $p = ,49$).

En resumen, observamos que los factores 1, 2, 3 y 6 fueron sensibles al tipo de condición, con mayores amplitudes durante los ensayos *stop* que los *go*. Aunque los factores 1, 2, y 3 mostraron mayor amplitud en los controles que en los pacientes, no se observaron diferencias significativas de grupo en ninguno de ellos.



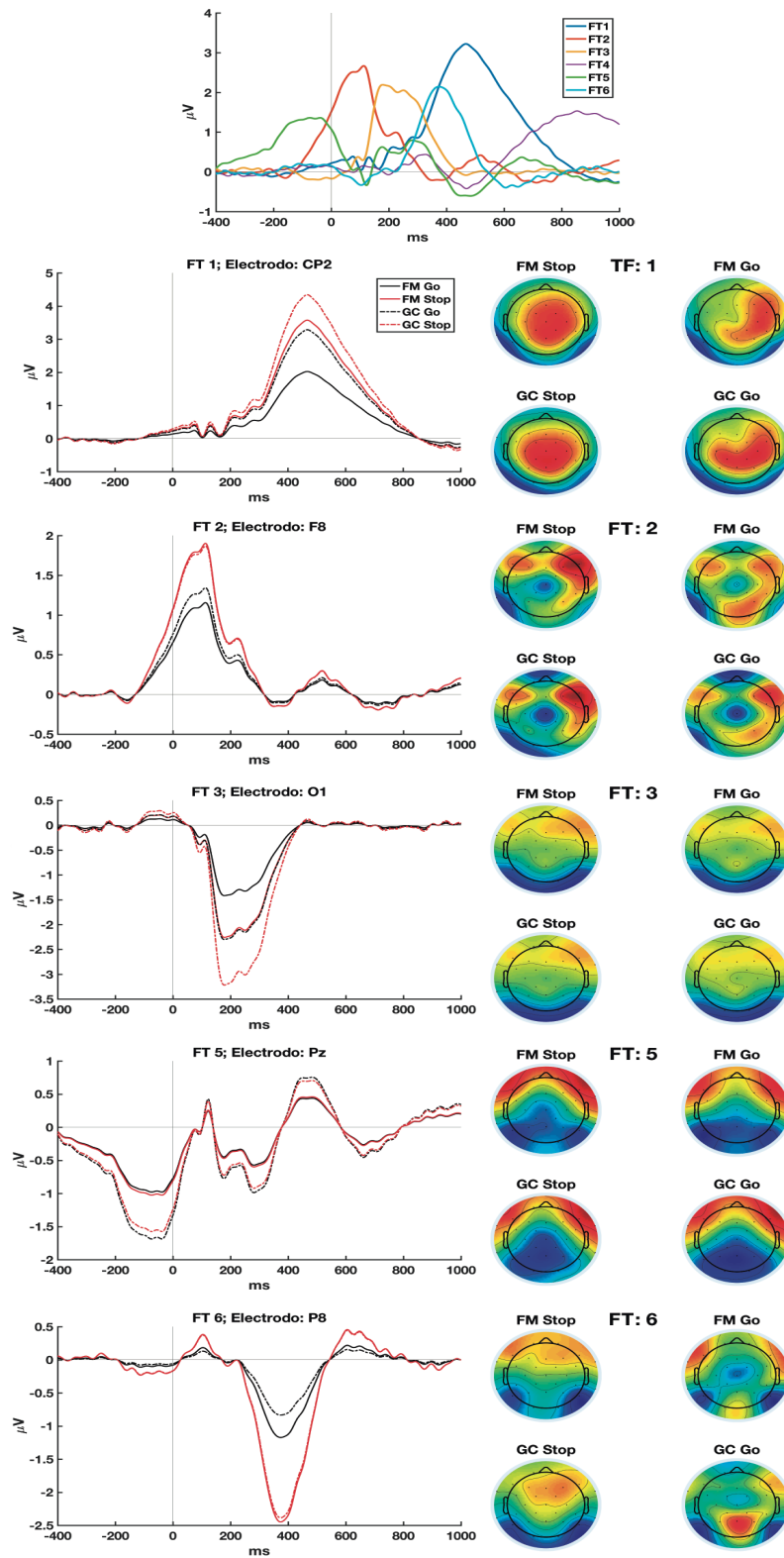


Figura 4: Factores temporales (FTs) obtenidos en la tarea de señal de *stop*. En la parte superior se muestran los factores (reconstruidos a microvoltios) obtenidos tras el análisis de componentes principales temporal (ACPt). Dada su tardía latencia, el factor temporal 4 no se utilizó en los análisis. El resto de filas muestran el curso temporal de los factores temporales analizados y la topografía de los mismos en cada grupo y condición.

3.1.4. Global Field Power

La potencia del campo mostró diferencias significativas entre condiciones ($F(1,58) = 38,68$; $p < ,001$), con mayor GFP para la condición *stop* ($go : 2,16 \pm 0,9$; *stop* : $2,88 \pm 1,1$). También observamos un efecto de grupo ($F(1,58) = 7,28$; $p = ,009$), con mayor GFP para el GC que para las pacientes FM (FM : $2,20 \pm 0,9$; GC : $2,84 \pm 1,0$). La interacción grupo*condición no fue significativa ($F(1,58) = 0,81$; $p = ,37$). Ver Figura 5.

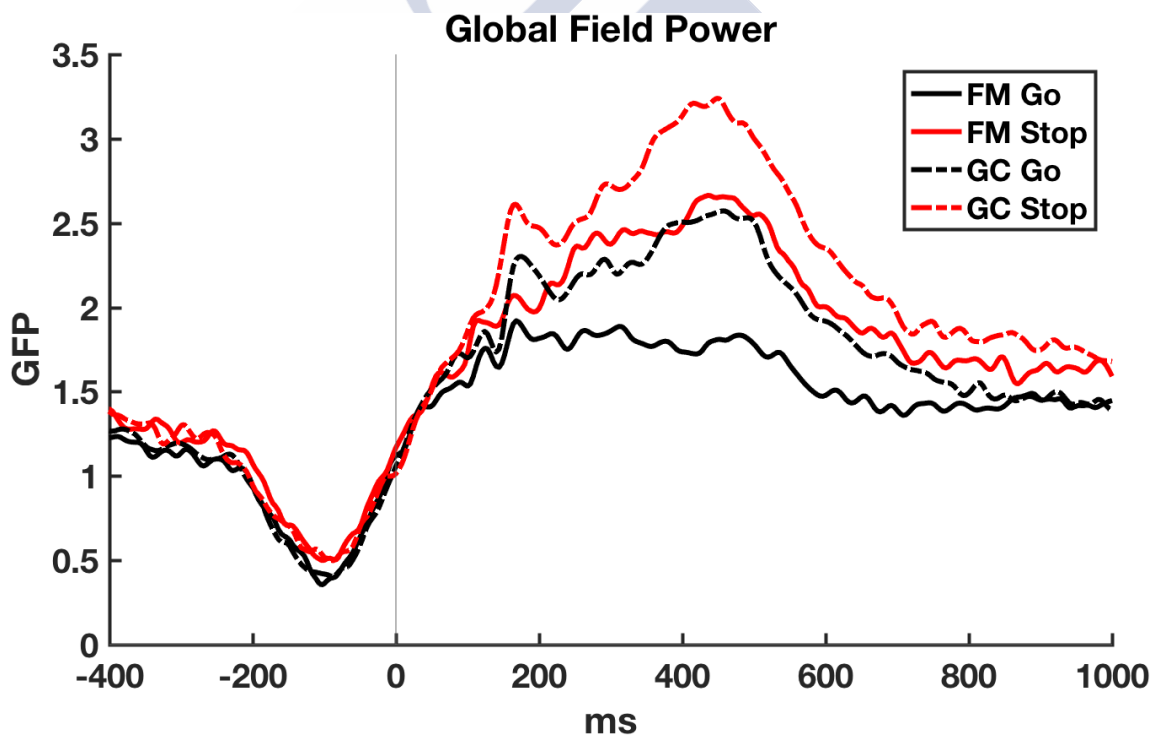


Figura 5: Global Field power para cada grupo y condición durante la tarea de señal de *stop*.

3.2. Experimento 2: Memoria de trabajo

3.2.1. Datos socio-demográficos de las participantes

Dado que las participantes incluidas en este experimento son prácticamente las mismas que las del experimento anterior, los resultados socio-demográficos son muy similares a los descritos anteriormente. No se observaron diferencias en la edad o los años de escolarización, aunque las pacientes con FM mostraron mayor nivel de quejas cognitivas, mayor número de áreas con dolor, mayor nivel de depresión, y mayor nivel de catastrofismo ante el dolor (Ver tabla 2).

	FM (n=32) media(dt)	GC (n=30) media(dt)	Diferencia t_{60} (p)
Edad	48,9 (9,7)	48,4 (10,7)	0,18 (0,8)
Años de estudios	10,5 (3,3)	11,0 (3,2)	-0,64 (0,5)
BDI	20,4 (9,4)	10,4 (7,2)	4,6 (< 0,001)
WPI	12 (4,3)	1,7 (1,7)	12,2 (< 0,001)
FSQ2	2,0 (0,7)	0,81 (0,7)	6,8 (< 0,001)
PCS	23,2 (14,2)	11,1 (8,5)	4,0 (< 0,001)
VAS dolor	6,5 (1,7)	2,5 (2,6)	7,1 (< 0,001)
VAS fatiga	6,1 (1,6)	2,7 (2,3)	6,7 (< 0,001)
VAS ánimo	5,5 (2,7)	3,0 (2,6)	3,7 (< 0,001)
Medicación			
AINEs	20	1	
Pregabalina/Gabapentina	10	0	
Antidepresivos	17	1	
Opiáceos	7	0	
Ansiolíticos	11	1	

Tabla 2: Puntuaciones medias y comparaciones estadísticas para las variables psicosociales evaluadas. *Abreviaturas:* BDI - Beck Depression Inventory; WPI - Widespread Pain Index; FSQ2 – Ítem 2 del Fibromyalgia Survey Questionnaire; PCS – Pain Catastrophizing Scale; VAS - Visual Analogue Scales o escalas visuales-analógicas sobre intensidad del dolor, fatiga y estado de ánimo en el último mes (entre 0 y 10, donde 10 indica el peor estado). AINEs – Antiinflamatorios no esteroideos.

3.2.2. Datos conductuales

El porcentaje medio de respuestas correctas fue $74,3\% \pm 12,5\%$ para las pacientes con FM y $76,7\% \pm 11,9\%$ para el GC; la diferencia entre los grupos no fue significativa ($t(60) = -0,75$; $p = ,5$). De igual forma, no hubo diferencias entre grupos en los tiempos de reacción medios ($t(60) = 1,16$; $p = ,25$) (FM : 639 ± 122 ms; CG : 602 ± 135 ms). Tampoco se observaron diferencias de grupo en el número medio de falsas alarmas ($t(60) = -0,54$; $p = ,58$) (FM : $6,3 \pm 8,8$; GC : $7,6 \pm 10$)

3.2.3. Análisis de tiempo-frecuencia

Para los datos electrofisiológicos primero investigamos los efectos que la tarea causaba en la potencia de alfa. Observamos que la modulación más clara sucedía en los electrodos O1 y O2, entre 9 y 14 Hz, y en una ventana de tiempo entre 300 y 500 ms. Calculamos el valor medio de estos 2 electrodos. Aunque se puede observar una reducción de la potencia de alfa en ambos grupos, esta reducción fue mayor para el GC que para los pacientes ($t(60) = 2,56$; $p = ,013$) (FM: $-2,1 \pm 1,4$ dB; GC : $-3,0 \pm 1,3$ dB). Ver figura 6.

También encontramos que la potencia de theta aumentaba en localizaciones medio-frontales durante la realización de la tarea. La modulación más clara se producía en los electrodos FC1 y FC2, entre 300 y 550 ms y de 3 a 6,5 Hz. Estas localizaciones y rangos de tiempo frecuencia son similares a los utilizados en estudios previos (Cavanagh & Frank, 2014). Encontramos que el incremento de theta era

significativamente mayor en el GC que en los pacientes FM ($t(60) = -2,55$; $p = ,013$)
(FM: $1,2 \pm 0,7$ dB; GC : $1,6 \pm 0,8$ dB)

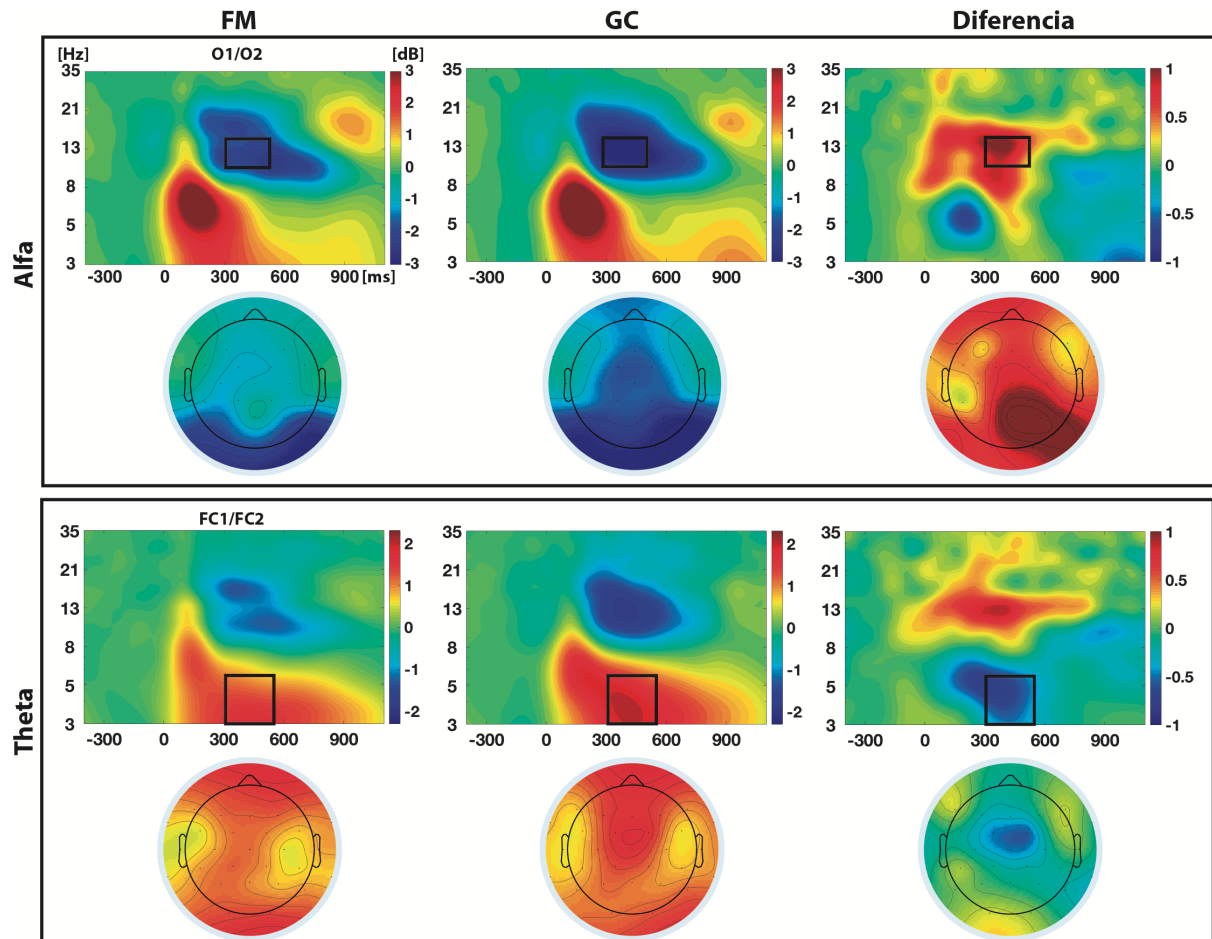


Figura 6: Resultados de potencia en tiempo-frecuencia en la tarea *2-back*. El cuadro superior muestra los valores de potencia medios en los electrodos O1/O2 para cada grupo y la topografía de la potencia de alfa en la ventana 300-500 ms. La tercera columna muestra las diferencias entre los grupos (FM-GC). En el cuadro inferior se muestran los espectrogramas de potencia en los electrodos FC1/FC2 y la topografía en la ventana seleccionada (3-6,5 Hz; 300-550 ms).

3.2.4. Conectividad entre localizaciones

Finalmente, en los datos de sincronización de fase, observamos que la mayor sincronización se producía entre 300 y 550 ms y en el rango de frecuencia de 3 a 6,5

Hz. Los valores medios de dWPLI en esta ventana se utilizaron para la comparación estadística (ver Figura 7). La sincronización de fase entre electrodos fronto-centrales (FC1 y FC2) y el resto de los electrodos del cuero cabelludo fue mayor en el GC que en las pacientes FM ($t(60) = -3,03$; $p = ,003$) (FM : $,013 \pm ,011$; GC : $,024 \pm 0,013$).

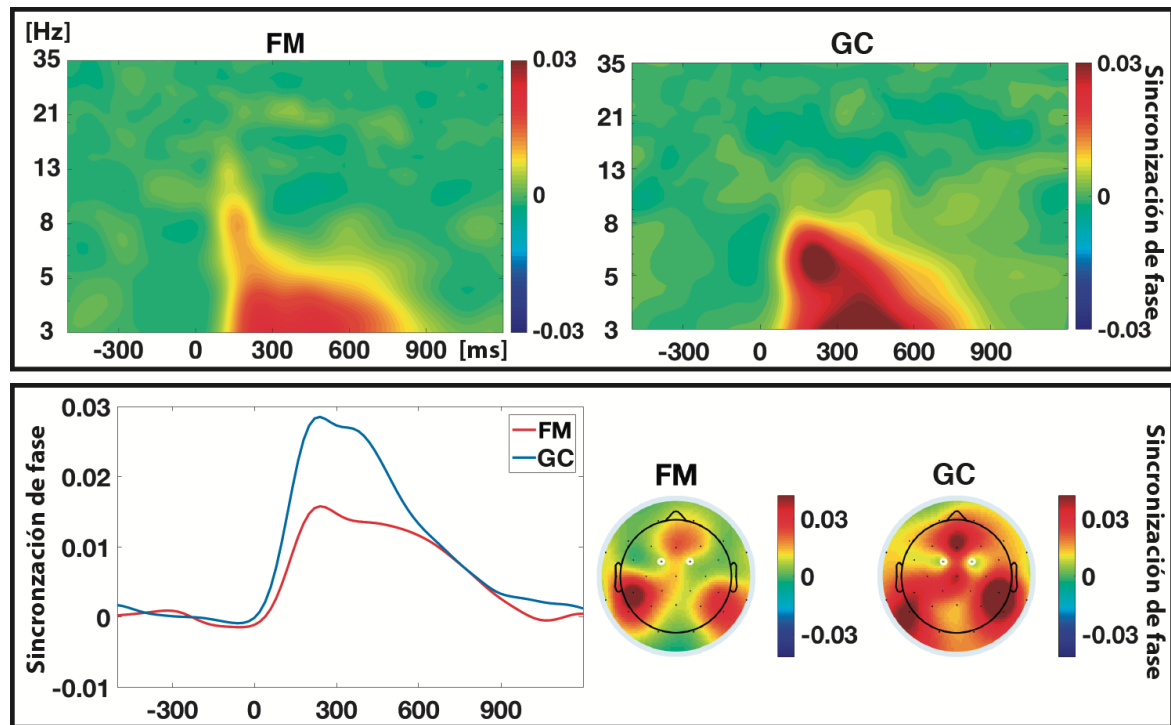


Figura 7: Resultados de conectividad. El cuadro superior muestra los espectrogramas de sincronización de fase entre FC1/FC2 y el resto de los electrodos del cuero cabelludo, para cada uno de los grupos. El cuadro inferior muestra el curso temporal de la sincronización de fase en theta (3-6,5 Hz) y la topografía de la sincronización (3-6,5 Hz; 300-550 ms).

3.3. Experimento 3: Control cognitivo

3.3.1. Datos socio-demográficos de las participantes

No encontramos diferencias de grupo en edad o años de educación (Ver tabla 3). Todas las variables restantes analizadas mostraban mayor nivel de afectación en las pacientes que en el GC. Cabe destacar que las pacientes mostraban también mayor nivel de quejas cognitivas (ver resultados de MFE y VAS).

	FM (n=18) media(dt)	GC (n=22) media(dt)	Diferencia t ₃₈ (p)
Edad	43,9(7,6)	45,1(7,2)	0,5(,62)
Años de estudios	10,4(3,5)	11,3(3,3)	-,82(,42)
WPI	14(4,8)	1,7(1,8)	10,2(<,001)
MFE	73,2(22,5)	20,6(14)	8,9(<,001)
BDI	25,7(11,8)	7,13(5,9)	6,1(<,001)
VAS atención	6,9(1,7)	2,2(2,0)	7,9(<,001)
VAS memoria	8,0(1,8)	2,6(2,1)	8,5(<,001)
VAS concentración	7,6(1,9)	2,5(2,4)	7,3(<,001)
VAS dolor	7,7(2)	1,4(1,6)	11(<,001)
VAS salud	7,6(2,3)	2,3(2,7)	6,7(<,001)
VAS sueño	8,6(2,1)	2,1(2,4)	8,4(<,001)
Medicación			
AINEs	14	0	
Pregabalina/Gabapentina	7	0	
Antidepresivos	12	0	
Opiáceos	3	0	
Ansiolíticos	11	2	

Tabla 3: Puntuaciones medias y comparaciones estadísticas para las variables psicosociales evaluadas. *Abreviaturas:* BDI - Beck Depression Inventory; WPI - Widespread Pain Index; MFE - Memory Failures of Everyday Questionnaire; VAS - Visual Analogue Scales o escalas visuales-analógicas sobre quejas de atención, memoria y concentración, intensidad del dolor, estado de salud y calidad del sueño en el último mes (entre 0 y 10, donde 10 indica el peor estado).

3.3.2. Datos conductuales

En los tiempos de reacción, el análisis ANOVA mostró diferencias de grupo ($F(1,38) = 9,6$; $p = ,004$), con mayores TRs para el grupo FM (FM : 963 ± 236 ms; GC : 814 ± 148 ms), y diferencias de condición ($F(1,38) = 515,6$; $p < ,001$), con mayores TRs para la condición incongruente (congruente : $739 \text{ ms} \pm 236$; incongruente : 1022 ± 192 ms). No se observó ninguna interacción grupo*condición ($F(1,38) = 2,87$; $p < ,09$).

Tampoco se observaron diferencias de grupo en el índice TR incongruente - TR congruente ($t(23.3) = 1,6$; $p = ,13$) (FM: 307 ± 105 ms; GC: 264 ± 50 ms).

Una de las posibles consecuencias de un mayor ruido neural es que los TRs (a nivel intra-sujeto) tengan mayor desviación típica (Salthouse, 2010). Aunque la desviación típica media de los TRs fue mayor para las FM tanto en la condición congruente (FM : 209 ± 80 ms; GC : 164 ± 81 ms) como en la incongruente (FM : 268 ± 103 ms; GC : 216 ± 80 ms), no se encontraron diferencias significativas entre grupos ($F(1,38) = 3,25$; $p = ,08$).

3.3.3. Pendiente del PSD

El ANOVA reflejó un efecto de grupo ($F(1,38) = 7,88$; $p = ,008$), con menor pendiente media para las pacientes que para el GC (FM : $-2,78 \pm 1,6$; GC : $-4,15 \pm 1,5$). Además, también se observó un claro efecto de condición ($F(1,38) = 16,38$; $p <$

,001), con menores pendientes para la condición congruente (-3.3 ± 1.5) que para la incongruente (-3.6 ± 1.6). Ver figura 8.

Para asegurarnos de que la pendiente del PSD no se veía afectada por diferencias en el contacto de los electrodos de registro con el cuero cabelludo, comparamos las impedancias entre los grupos. La prueba *t-student* mostró que no había diferencias de grupo en los valores medios de impedancia ($t(38) = -.16$; $p = .9$) (FM : 4.08 ± 1.3 Kohm; GC : 4.13 ± 1.4 Kohm). Tampoco se observaron diferencias en la impedancia del electrodo de referencia ($t(38) = -.68$; $p = .5$) (FM : 2.2 ± 2 Kohm; GC : 2.2 ± 2.8 Kohm) o en electrodo de tierra ($t(38) = 0.2$; $p = .8$) (FM : 2.1 ± 1.4 Kohm; HC : 5.1 ± 2 Kohm). Estos resultados descartan la posibilidad de que las diferencias de grupo en la pendiente del PSD se puedan atribuir a una calidad diferente en el registro del EEG.

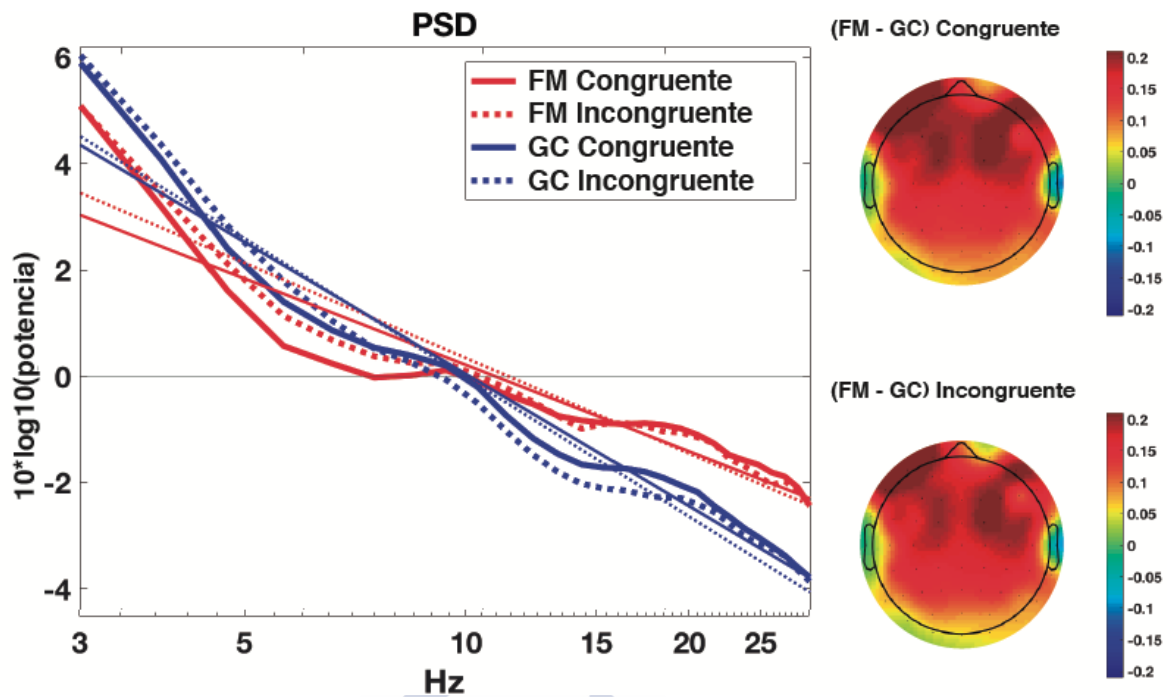


Figura 8: Densidad espectral de potencia (PSD) media de todos los electrodos en cada grupo y condición. Las líneas más finas representan la regresión por mínimos cuadrados. Las topografías muestran las diferencias de pendiente entre grupos en cada condición. Como se puede observar, la diferencia de pendiente entre grupos es mayor en localizaciones frontales.

3.3.4. Análisis de tiempo-frecuencia

Observamos que la potencia de theta (3-6 Hz) aumentaba en regiones medio-frontales tras la presentación del estímulo. En el primer intervalo de tiempo estudiado (300-600 ms), el aumento de potencia fue mayor en el GC que en las pacientes con FM ($F(1,38) = 12,74$; $p = ,001$) (FM : $1,25 \pm 0,8$ dB; GC: $2,1 \pm 0,9$ dB). La potencia de theta también fue significativamente mayor en el GC durante el intervalo de tiempo más tardío (600-1100 ms) ($F(1,38) = 6,5$; $p = ,015$) (FM : $1,63 \pm 1$ dB; GC : $2,2 \pm 0,7$ dB). Además, a estas latencias la potencia de theta fue mayor para la condición incongruente que la congruente ($F(1,38) = 56,9$; $p < ,001$).

La disminución en la potencia de alfa (9-12 Hz) en regiones posteriores fue mayor para el GC que para el FM en la primera ventana de tiempo analizada (300-600 ms) ($F(1,38) = 4,5$; $p = ,04$) (FM : $-2,5 \pm 2,2$ dB; GC : $-4,2 \pm 2,6$ dB). Para la segunda ventana temporal (600-1100 ms), observamos un efecto de condición ($F(1,38) = 22,2$, $p < ,001$), con mayor modulación para la condición incongruente, y una interacción grupo*condición ($F(1,38) = 5,6$; $p = ,02$). Las comparaciones post-hoc de esta interacción mostraron que se observan diferencias de condición en el GC ($p < ,001$) pero no en los pacientes FM ($p = ,12$). Ver figura 9.

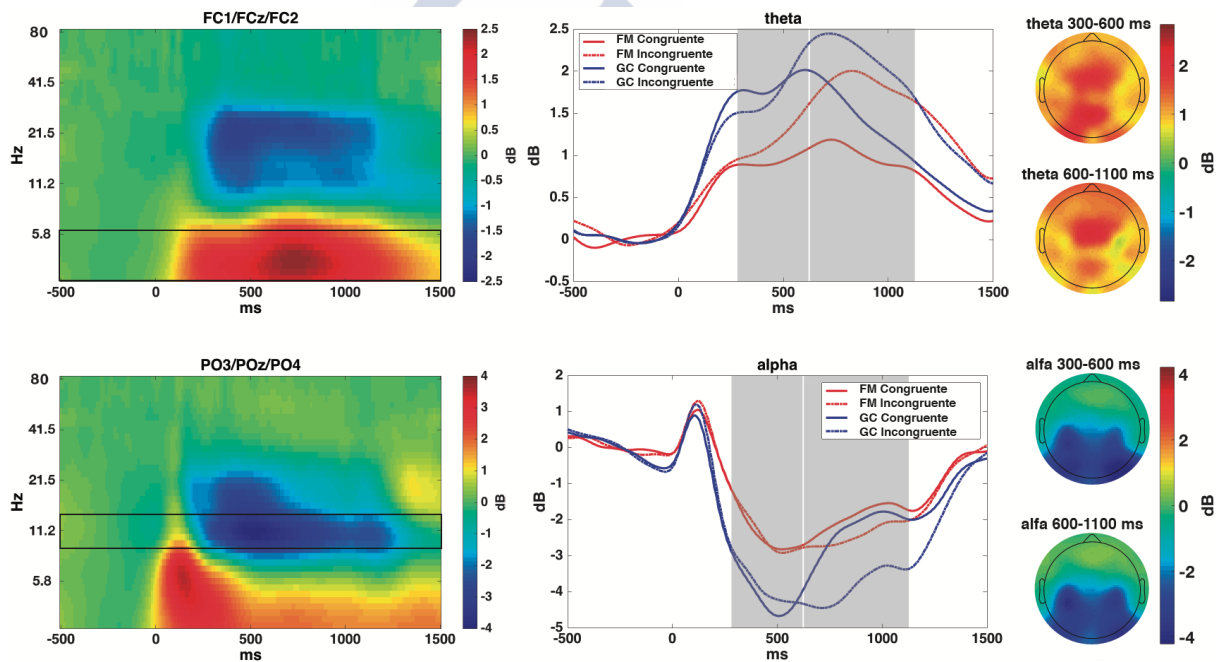


Figura 9: En la columna izquierda se muestran los espectrogramas de potencia en localizaciones medio-frontales y posteriores, a partir del promediado de grupos y condiciones. Los recuadros muestran los rangos de frecuencia utilizados en cada caso. En la columna central se muestra el curso temporal de la potencia de theta y alfa en cada grupo y condición, separadamente. Las áreas grises señalan las ventanas temporales utilizadas para los análisis estadísticos. En la columna de la derecha se muestran las topografías (promedio de ambos grupos y condiciones) de la potencia de cada banda de frecuencia y ventana temporal.

3.3.5. Conectividad entre localizaciones

Finalmente, observamos un aumento en la sincronización de fase de 100-500 ms y 3-6 Hz entre localizaciones fronto-centrales y posteriores. El ANOVA de las puntuaciones del PLV en esta ventana mostró un efecto significativo de grupo ($F(1,38) = 7,59$; $p = ,009$), con menor sincronización de fase en los pacientes que en los controles (FM : $0,06 \pm 0,06$; GC : $0,11 \pm 0,08$). No se observaron efectos significativos de condición o interacción grupo*condición. Ver figura 10.

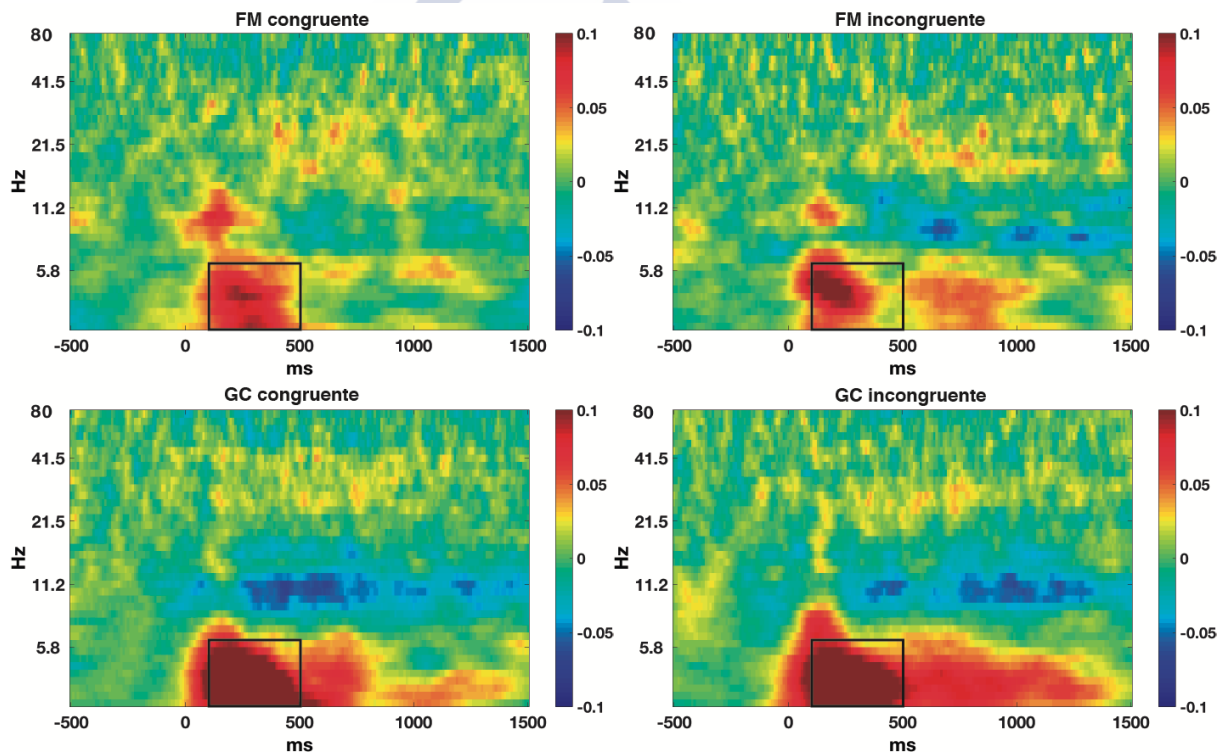


Figura 10: Espectrogramas con los valores de conectividad de fase (*Phase-locking values*) entre el área medio-frontal y posterior en cada grupo y condición. Los recuadros señalan las ventanas de tiempo y frecuencia usadas para las comparaciones estadísticas.



4. Discusión

A continuación discutiremos por separado los resultados de cada uno de los experimentos realizados. Posteriormente realizaremos una discusión general tratando de sintetizar las principales conclusiones del estudio.

4.1. Experimento 1: Inhibición motora reactiva

La capacidad de inhibir respuestas erróneas o no deseadas es crucial en la vida cotidiana y déficits en esta función pueden estar relacionados con las alteraciones cognitivas que muestran los pacientes con FM (Berryman et al., 2014). El objetivo principal del experimento 1 fue comparar la actividad eléctrica cerebral asociada al desempeño de una tarea de señal de parada (*stop*) en pacientes con FM y controles sanas. No observamos diferencias conductuales durante la ejecución de la tarea entre los grupos. Tras realizar un análisis de componentes principales de los ERPs, aunque en el grupo control hay una tendencia a mostrar mayores amplitudes, tampoco observamos diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los componentes analizados. Finalmente, analizando el *Global Field Power*, obtuvimos que las pacientes mostraban menor potencia global de campo que las controles. En los párrafos siguientes se discuten de forma pormenorizada estos resultados.

Estudios previos han encontrado que los pacientes con FM muestran alteraciones en el funcionamiento de redes inhibitorias frontales (Glass et al., 2011; Schmidt-Wilcke et al., 2014). Estos estudios, utilizando la tarea de inhibición proactiva *go-no/go* explican tales alteraciones debido a un posible solapamiento entre áreas cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor y en la inhibición motora. Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos, no hay evidencias previas sobre el funcionamiento cerebral de estos pacientes durante la inhibición motora reactiva. Dado que las redes neurales implicadas en la inhibición reactiva son diferentes a las utilizadas para la inhibición proactiva, el uso de la tarea *stop* puede proporcionar nuevos conocimientos sobre las alteraciones cognitivas en la FM.

Como pudimos observar en los datos conductuales, la ejecución de la tarea fue similar en ambos grupos. La falta de alteraciones a nivel conductual es algo que se ha observado previamente (Berryman et al., 2014; Glass et al., 2011; Schmidt-Wilcke et al., 2014), y que puede ser explicado por un efecto techo en la dificultad de la tarea, o por el reclutamiento de mecanismos compensatorios.

Una limitación del uso de la tarea de señal de *stop* para investigar mecanismos inhibitorios es que los ensayos *stop* incluyen actividad neural provocada por la presentación de la flecha *go* y de la *stop*. En este estudio utilizamos 2 estrategias para reducir la contaminación ligada al procesamiento de las flechas. En primer lugar, y a diferencia de la mayoría de estudios con el paradigma de señal de *stop* (en los que todos los ensayos comienzan con una

señal *go*, pero solo en los ensayos *stop* aparece una segunda señal indicando que se debe inhibir la respuesta), ambos tipos de ensayos incluían la misma cantidad de estímulos (i.e una flecha inicial y una segunda flecha confirmando si el estímulo era *go* o *stop*). De esta forma, las diferencias de condición se pueden relacionar con correlatos de la inhibición y no con el procesamiento sensorial de diferentes estímulos. En segundo lugar, el uso del análisis de componentes principales permite diferenciar entre la actividad relacionada con procesos inhibitorios y la relacionada con procesos sensoriales.

En los datos de ERPs, tras realizar el análisis de componentes principales identificamos 5 factores. Siguiendo un orden temporal, el factor temporal 5 (con latencia de pico a los 170 ms con anterioridad a la señal *stop* o *go*) parece reflejar el procesamiento cerebral de la flecha inicial (azul). Como cabía esperar, no se observaron diferencias de condición en este factor. Aunque el grupo control mostró una mayor amplitud media de este componente, las diferencias de grupo no fueron significativas.

El factor temporal 2 es el primer componente que aparece tras la presentación de la señal *stop* (roja) o *go* (amarilla o verde). Este mostró su mayor amplitud en localizaciones frontales del lado derecho (F8), área comúnmente implicada en las redes frontales inhibitorias (Aron, 2011; Rubia et al., 2007; Swann et al., 2009). Además, como se observa en las topografías, este factor también mostró cargas negativas en electrodos centrales y mayor amplitud ante los ensayos *stop*, por lo que parece corresponderse con el componente N2. Aunque

la latencia de pico es algo anterior a lo esperable para el componente N2, este factor se alarga hasta más allá de los 200 ms. Este componente se ha relacionado con la monitorización del conflicto (Botvinick et al., 2004; Huster et al., 2013) y parece pertenecer a una familia de ERPs negativos con localización medio-frontal que se evocan ante situaciones que requieren la necesidad de aumentar el control (Cavanagh & Frank, 2014). Dada la posible disfunción inhibitoria en las personas con FM, nuestra hipótesis era encontrar una menor amplitud de este componente en las pacientes. Aunque éstas mostraron una menor amplitud media en este factor, las diferencias de grupo no fueron significativas, lo que lleva a concluir que en la FM no parece haber déficits en la detección del conflicto durante una tarea de inhibición reactiva.

Dada la topografía que muestra, el factor temporal 3 parece corresponder a la activación de áreas ligadas al procesamiento de los estímulos visuales. Este factor tuvo mayor activación ante los ensayos *stop* que ante los *go*, por lo que hace pensar que existe una modulación de la actividad en la corteza visual dependiendo del tipo de ensayo, quizás debido a que la señal *stop* (color rojo) tenga un mayor significado emocional/motivacional, y eso se pasma en una mayor implicación de recursos de procesamiento. Sin embargo, tampoco observamos diferencias en la amplitud de este factor entre los grupos.

El factor temporal 1 mostró mayor amplitud en localizaciones centrales y parietales alrededor de los 450 ms, y mayor amplitud para la condición *stop* que para la *go*, por lo que parece corresponderse con el componente P3 (Dimoska et

al., 2006). Aunque los controles mostraron mayor amplitud en este factor, las diferencias de grupo tampoco fueron significativas. El factor temporal 6, con latencia alrededor de los 370 ms y amplitud positiva en localizaciones fronto-centrales, también parece estar relacionado con el componente P3. De nuevo, el FT6 mostró mayor amplitud en los ensayos *stop*, pero no diferencias de grupo. La visión clásica del componente P3 durante los ensayos *stop* es que representa la inhibición motora (Enriquez-Geppert et al., 2010; Randall & Smith, 2011). Sin embargo, dado que su latencia puede ser superior a los tiempos necesarios para realizar la inhibición, recientemente se ha relacionado este componente con la evaluación de la ejecución inhibitoria y con la adaptación a las demandas de la inhibición, más que con la propia inhibición (Huster et al., 2013). Por tanto los resultados obtenidos aquí sugieren que no existen diferencias entre pacientes con fibromialgia y controles en los procesos de inhibición motora o de su evaluación.

En resumen, los datos obtenidos a partir del análisis factorial no confirman la presencia de alteraciones en los procesos inhibitorios en la FM. Sin embargo, observamos que las pacientes sí mostraban un menor GFP alrededor de los 450 ms tras la presentación del estímulo, latencia a la que aparece el componente P3, en ambas condiciones de la tarea (*go* o *stop*). El GFP tiene una larga tradición en el análisis de la actividad cerebral, y parte de su interés radica en que toma en cuenta todos los electrodos de registro (Skrandies, 1998). Este índice es un marcador de la potencia de un campo eléctrico y se relaciona con la actividad neural global en cada punto temporal (Murray et al., 2008). Por tanto, el resultado obtenido sugiere una menor activación neural de las pacientes en comparación

con las controles sanas. Las diferencias en el GFP se pueden explicar por una reducida implicación de recursos atencionales en la ejecución de la tarea. Los problemas de atención en la FM se han descrito previamente (Dick, Verrier, Harker, & Rashiq, 2008; Dick et al., 2002) y su origen puede estar en que el dolor capta recursos atencionales, que de esta manera quedan menos disponibles para la realización de otras tareas (Eccleston & Crombez, 1999).

En conclusión, los resultados conductuales sugieren que las personas con FM mantienen una buena capacidad para realizar una tarea de inhibición reactiva motora. Tampoco se observaron diferencias significativas en la actividad cerebral asociada a los mecanismos inhibitorios. Sin embargo, sí que observamos una menor actividad eléctrica cerebral global, lo que sugiere que las tareas cognitivas producen una menor movilización de recursos neurales en personas con FM, lo que puede explicarse por la captura atencional asociada al procesamiento de la información dolorosa.

4.2. Experimento 2: Memoria de trabajo

Aunque los pacientes con FM se quejan muy frecuentemente de problemas relacionados con la memoria de trabajo, poco se conoce sobre los mecanismos cerebrales que subyacen a estos problemas. En el segundo experimento de esta tesis encontramos que las pacientes con FM muestran una menor reducción de la potencia de alfa posterior y un menor aumento de la potencia de theta medio-

frontal tras la presentación de los estímulos. Además, los análisis de conectividad funcional revelaron que las pacientes con FM tienen una menor sincronización de la fase de theta entre áreas medio-frontales y el resto de áreas registradas con el EEG.

Se cree que la actividad oscilatoria alfa refleja la inhibición funcional que reduce la capacidad de procesamiento de un área (Jensen, Bonnefond, & VanRullen, 2012; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007). Por tanto, la reducción de la potencia de alfa en áreas visuales se considera un marcador de desinhibición neuronal y se relaciona con el procesamiento activo de información visual (Klimesch et al., 2007; Palva & Palva, 2007). La menor modulación de la potencia de alfa que observamos en las pacientes puede reflejar una desinhibición neuronal reducida en áreas cerebrales posteriores, y por tanto un procesamiento reducido de los estímulos presentados durante la tarea *2-back*. Dadas las alteraciones observadas en la potencia de alfa, consideramos interesante que investigaciones futuras comprueben si los pacientes con FM conservan los mecanismos para inhibir información visual irrelevante usando paradigmas de atención espacial.

También observamos que las pacientes con FM muestran un menor incremento de la potencia de theta en localizaciones medio-frontales. La *n-back* es una tarea de ejecución continua que requiere mantenimiento, actualización y recuperación de información y está estrechamente relacionada con el control atencional (Diamond, 2014). Estudios previos han informado de un aumento de la

potencia de theta medio-frontal en los participantes durante el desempeño de esta tarea (Gevins et al., 1997; Pesonen, Hämäläinen, & Krause, 2007). Dado que la actividad theta es un correlato de la modulación atencional y el control cognitivo (Cavanagh & Frank, 2014; Ishii et al., 2014), nuestros hallazgos sugieren que las quejas de memoria de trabajo de los pacientes con FM pueden ser explicadas por alteraciones en ambos procesos. Esto es coherente con la creencia de que las posibles alteraciones de la memoria de trabajo en FM pueden derivarse de dificultades en los procesos de control de la atención, tales como la monitorización, la manipulación y la actualización de la información (Leavitt & Katz, 2006).

Las oscilaciones theta observadas en el EEG se generan principalmente en áreas frontales de la línea media, como son la corteza prefrontal medial y la porción anterior de la corteza cingulada media (Ishii et al., 1999; Wang, Ulbert, Schomer, Marinkovic, & Halgren, 2005; Womelsdorf, Vinck, Leung, & Everling, 2010). Estas áreas desempeñan un papel crucial en la percepción del dolor, el control atencional y la monitorización de la ejecución (Kondo et al., 2004; Peyron, Laurent, & García-Larrea, 2000; Shackman et al., 2011). De este modo, las diferencias de grupo en theta medio-frontal son consistentes con hallazgos previos que muestran alteraciones alrededor de áreas de la línea media frontal en pacientes con FM (Cagnie et al., 2014; Glass et al., 2011; Luerding et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2014) y reafirman la consideración de estas áreas medio-frontales como uno de los lugares importantes para el estudio de alteraciones atencionales en pacientes con dolor crónico.

Hasta donde sabemos, ningún estudio previo ha analizado la actividad eléctrica cerebral asociada a la atención o los procesos de memoria de trabajo en pacientes con FM. Dos estudios anteriores analizaron el EEG asociado al desempeño de tareas auditivas oddball en pacientes con otras condiciones de dolor crónico sin resultados concluyentes (Berryman et al., 2013). En el primero de ellos, Tandon & Kumar (1993) observaron una mayor latencia de P3 en pacientes con dolor; mientras que en el otro estudio, Demirci & Savas (2002) no informaron de ninguna diferencia en la latencia o amplitud de este potencial evocado. En el presente estudio, se utilizó un método diferente para analizar la actividad EEG (descomposición tiempo-frecuencia en lugar de potenciales evocados) durante una prueba específica para evaluar los procesos de memoria de trabajo (*2-back*). Los resultados obtenidos a partir de los análisis de alfa posterior y de theta medio-frontal son congruentes y apoyan la idea de una atención deficiente en los pacientes con FM.

Uno de los papeles de la actividad theta es coordinar la transferencia de información entre regiones distantes del cerebro, creando un marco temporal que sincroniza la actividad neural de la red (Cavanagh & Frank, 2014; Voytek, Kayser, et al., 2015). En este sentido, se cree que la corteza medio-frontal produce señales *top-down* en forma de oscilaciones theta, las cuales sirven para coordinar otras áreas cerebrales frontales cuando las demandas atencionales aumentan (Cohen & Van Gaal, 2013). De hecho, la sincronización de la fase theta entre las áreas medio-frontales y otras localizaciones distantes del cerebro parece coordinar la actividad de los circuitos relacionados con la memoria de trabajo y con funciones

centrales ejecutivas (Cohen & Van Gaal, 2013; Mizuhara & Yamaguchi, 2007). En este estudio encontramos que las pacientes con FM muestran una menor sincronización de fase de theta entre los electrodos medio-frontales y los electrodos restantes del cuero cabelludo. Esta sincronización reducida sugiere una coordinación deficiente de las redes de larga distancia, lo cual puede explicar las quejas subjetivas de memoria de trabajo en pacientes con FM.

En conjunto, los resultados electrofisiológicos sugieren alteraciones del control atencional *top-down* en pacientes con FM durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo. Sin embargo, tales alteraciones no se observaron a nivel conductual. Aunque las respuestas de los pacientes fueron menos precisas y los tiempos de reacción medios fueron más largos, no hubo diferencias significativas de ejecución entre ambos grupos. Estudios previos que utilizaron versiones *n-back* computarizadas también mostraron resultados contradictorios: mientras Tesio et al. (2015) observaron TRs mayores en los pacientes durante una tarea *1-back*, Ceko et al. (2015) no encontraron ninguna diferencia entre grupos en el desempeño de tareas *n-back* con distinta carga de memoria de trabajo. Por un lado, la ausencia de diferencias entre las pacientes y las controles puede explicarse por la sensibilidad limitada de la tarea *2-back* a la hora de explorar la disfunción cognitiva. En este sentido, los estudios previos que encontraron deterioro en el desempeño habían utilizado pruebas de dificultad creciente o habían incluido fuentes de distracción de la tarea principal (Dick et al., 2002; Leavitt & Katz, 2006; Park et al., 2001). Las alteraciones observadas en el registro de EEG quizás podrían también tener un reflejo a nivel conductual si se utilizasen

tareas más demandantes. Sin embargo, el aumento de la carga de memoria de trabajo (p. ej. Utilizando una tarea *3-back*) también tendría inconvenientes. El número de respuestas erróneas en la tarea *2-back* fue bastante alto (25%), por lo que una tarea de mayor dificultad podría causar que los participantes respondiesen de forma aleatoria a los estímulos. Utilizando una tarea *3-back*, Ceko et al. (2015) tampoco encontró diferencias conductuales entre FM y controles sanos.

Por otro lado, la falta de diferencias a nivel conductual sugiere que las medidas electrofisiológicas pueden ser más sensibles que los datos conductuales para detectar las disfunciones cognitivas de las que se quejan las pacientes. Además, los datos electrofisiológicos permiten la exploración de las diferentes etapas de procesamiento entre el estímulo y la respuesta observable. No obstante, el hecho de que la ejecución conductual fuese similar en ambos grupos hace difícil aclarar en qué medida las alteraciones electrofisiológicas se relacionan con la disfunción cognitiva en la FM.

El patrón de EEG encontrado en las pacientes con FM puede explicarse por la superposición entre redes dedicadas a la cognición y al dolor. Se ha sugerido que tanto la percepción del dolor como el funcionamiento cognitivo pueden compartir sustratos neuronales, especialmente alrededor de áreas medio-frontales (Moriarty & Finn, 2014; Napadow et al., 2010; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Schmidt-Wilcke et al., 2014). Este sustrato neural compartido, dedicado también al procesamiento de los estímulos dolorosos, debería por lo

tanto estar menos disponible cuando los pacientes con dolor crónico realizan tareas cognitivas. Aunque la competencia por los recursos neurales puede explicar las diferencias electrofisiológicas observadas aquí, otros síntomas relacionados con la FM (fatiga, trastornos del sueño o depresión) también pueden estar afectando a los resultados obtenidos (Glass, 2009).

Concluyendo, las pacientes con FM mostraron una menor disminución en la potencia de alfa en localizaciones posteriores y un menor aumento en la potencia de theta en áreas medio-frontales que las controles sanas, además de una menor sincronización de theta entre localizaciones medio-frontales y el resto de zonas registradas. En conjunto, los datos sugieren alteración en la coordinación neural y la modulación atencional *top-down* en las pacientes durante el desempeño de una tarea de memoria de trabajo y apoyan el papel de áreas corticales mediales frontales en las quejas de atención y memoria de trabajo observadas en la FM. Gracias al uso de una técnica de alta resolución temporal como es el EEG, este trabajo proporciona un avance en el conocimiento de los mecanismos subyacentes a la disfunción cognitiva en la FM, conocimiento que es potencialmente aplicable a otros síndromes de dolor crónico.

4.3. Experimento 3: Control cognitivo

Como ya se viene señalando, las personas con FM y otros trastornos de dolor crónico se quejan a menudo de alteraciones cognitivas y atencionales.

Aunque la hipótesis del ruido neural puede proporcionar una explicación para tales alteraciones, esta hipótesis no ha sido explorada en ningún estudio previo en pacientes con dolor crónico. En el experimento 3 de esta tesis observamos que las pacientes con FM tienen una menor pendiente de la función de densidad espectral de la potencia del EEG (PSD) que las controles sanas. Además, la FM se relacionó con una menor modulación de la potencia de theta medio-frontal y de alfa posterior, así como con una menor sincronización de la fase theta entre áreas frontales y posteriores durante la realización de una tarea de control cognitivo. Las diferencias de grupo en estos tres índices electroencefalográficos son consistentes entre sí y sugieren que existe relación entre la FM y la presencia de mayor ruido neural. A continuación comentamos estos resultados.

El cerebro humano es un “medio ruidoso” en términos de actividad bioeléctrica, en el cual buena parte de la actividad neural que se produce depende del azar. Teniendo en cuenta que la cognición se sustenta en una comunicación neuronal eficaz, unos niveles excesivos de ruido pueden dificultar el procesamiento de la información (Faisal, Selen, & Wolpert, 2008). Una manera de determinar el nivel de ruido en el cerebro es mediante la pendiente de la densidad espectral de potencia (PSD) (Voytek & Knight, 2015). Registros de EEG con actividad menos correlacionada y aleatoria producen una pendiente PSD más plana, mientras que sistemas más organizados y predecibles producen pendientes del PSD más pronunciadas (Freeman & Zhai, 2009; Voytek & Knight, 2015). La hipótesis del ruido neural se ha empleado con éxito para explicar el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento (Voytek et al., 2015), por lo que en este

estudio nos planteamos aplicarla para comprender la disfunción cognitiva presente en pacientes con dolor crónico.

En este experimento observamos que las pacientes con FM tienen pendientes más planas que las participantes del grupo control. Los mapas topográficos muestran que estas diferencias son mayores en localizaciones frontales (ver Figura 8). Las diferencias de grupo en las pendientes PSD fueron significativas no solo en la condición incongruente, sino también en la congruente, lo que sugiere que las pacientes muestran niveles de ruido más alto también durante los momentos de menor carga cognitiva. Como se menciona en la sección de resultados, es poco probable que las diferencias grupales en la pendiente PSD se deban a una peor calidad en el registro del EEG, puesto que no encontramos diferencias en la impedancia de los electrodos de registro. Las diferencias tampoco parecen ser debidas a artefactos musculares, ya que la actividad muscular característica aparece en localizaciones temporales y las diferencias observadas aquí son máximas en ubicaciones frontales del cuero cabelludo.

Además, encontramos pendientes PSD más pronunciadas para los ensayos incongruentes que para los congruentes. Como se ha comunicado en la literatura previa, las situaciones que requieren mayor control cognitivo están relacionadas con una mayor potencia theta, un ritmo cerebral que coordina la actividad neuronal a nivel individual (Siapas, Lubenov, & Wilson, 2005). En consecuencia, si las poblaciones neuronales se activan de manera más sincronizada -con menos actividad neuronal anómala-, se espera que la pendiente

PSD sea más pronunciada (Podvalny et al., 2015). El hecho de encontrar una mayor pendiente para la condición incongruente es coherente con la existencia de una mayor coordinación neuronal a la hora de realizar estos ensayos y avala el papel coordinador de la actividad oscilatoria theta.

Una posible explicación para las alteraciones en la pendiente PSD es un cambio en la relación excitación/inhibición de las neuronas (Gao, 2016). La excitación y la inhibición neuronal dependen fundamental y respectivamente de *inputs* sinápticos glutamatérgicos y GABAérgicos, y su papel es crucial para la generación de la actividad oscilatoria (Atallah & Scanziani, 2009). Se ha observado que las pendientes más planas de PSD se asocian con una mayor excitación y/o una inhibición reducida (Gao, 2016). Por tanto, los resultados obtenidos en este experimento son consistentes con los informes previos que encontraron que las personas con FM (y otras patologías de dolor crónico) muestran una regulación a la baja en las rutas del GABA y una regulación al alza en las rutas del glutamato (Foerster et al., 2015; Reckziegel, Raschke, Cottam, & Auer, 2016; Zunhammer et al., 2016). También se ha observado que la pendiente del PSD se reduce durante el envejecimiento y el deterioro cognitivo relacionado (Voytek et al., 2015). En este sentido, se ha visto que en la fibromialgia existe un envejecimiento cerebral prematuro, con una elevada pérdida de sustancia gris para su edad (Kuchinad et al., 2007; Moayedi et al., 2012).

Aunque el ruido generalmente degrada la transmisión de información, bajo ciertas condiciones puede tener el efecto contrario. Este es el caso de los procesos

de resonancia estocástica (Wiesenfeld & Moss, 1995). En sistemas en los que hay que sobrepasar un cierto umbral para la detección de la señal, la introducción de ciertos niveles de ruido permite mejorar la detección y transmisión de señales débiles (Faisal et al., 2008). La adición de ruido aumenta la probabilidad de que una señal débil alcance el umbral de detección, que no alcanzaría el umbral en un entorno libre de ruido. Bajo esta perspectiva, la presencia de un mayor ruido neural podría explicar la hiperalgesia y la alodinia observada en la FM y en otros pacientes con dolor crónico (Jensen & Finnerup, 2014; Wolfe et al., 1990). Aunque los datos de la pendiente PSD invitan a esta conclusión, se necesita más investigación para confirmar esta explicación en términos de procesos de resonancia estocástica.

Otra hipótesis de este experimento era que la presencia de ruido se debería relacionar con una menor potencia de la actividad oscilatoria en redes locales. Para comprobar esta hipótesis analizamos la potencia de theta medio-frontal y alfa posterior, dos ritmos prominentes que coordinan redes locales y de gran escala y que interactúan entre sí (Cohen & Van Gaal, 2013). Encontramos que las pacientes presentaban un menor aumento de la potencia de theta tras la presentación del estímulo. Dado que la actividad theta se relaciona con el control cognitivo y con la modulación atencional *top-down* (Cavanagh & Frank, 2014; Ishii et al., 1999), las diferencias observadas pueden explicarse por una mayor dificultad de las pacientes a la hora de movilizar y mantener activos los recursos atencionales necesarios para la realización de la tarea. También observamos una menor disminución de la potencia alfa en las pacientes con FM que en las

participantes del grupo control. Las oscilaciones alfa se han relacionado con fluctuaciones rítmicas de la inhibición cortical en áreas cerebrales que son irrelevantes para la tarea (Klimesch, 2012). Por lo tanto, la reducción menos sostenida de la potencia alfa en las pacientes con dolor puede ser explicada por una menor inhibición cortical en áreas cerebrales posteriores durante la ejecución de la MSIT. Finalmente observamos que las controles mostraron diferencias de condición en la potencia de alfa, mientras que no observamos estas diferencias en las pacientes, lo que sugiere un ajuste menos eficaz en la asignación de recursos de procesamiento dependiendo de la dificultad de la tarea.

Como comentamos previamente, el ritmo theta coordina la actividad en redes de larga distancia, modificando la probabilidad de disparo de neuronas distantes y permitiendo el reclutamiento de áreas cerebrales adicionales durante situaciones que exigen elevados niveles de control cognitivo (Cavanagh & Frank, 2014). Observamos una reducción de la sincronización de fase theta entre localizaciones medio-frontales y posteriores en las pacientes con FM que puede estar a la base de la disfunción cognitiva y atencional. Teniendo en cuenta que la cognición depende de las interacciones dinámicas entre áreas distantes del cerebro y dado que el MSIT activa redes atencionales fronto-parietales, este resultado sugiere una posible desconexión funcional entre redes frontales relacionadas con el control atencional y redes posteriores relacionadas con procesos perceptivos (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008). También podría ser una consecuencia de mayores niveles de ruido neural en los pacientes con dolor crónico.

A diferencia de los experimentos previos, en esta tarea observamos diferencias conductuales entre ambos grupos. Esto puede ser debido tanto a los criterios de inclusión del grupo FM, que debían mostrar niveles entre moderados y elevados de quejas cognitivas, como a la mayor dificultad de la tarea MSIT, evidenciada también en sus mayores TRs.

En un estudio previo utilizando la tarea MSIT en pacientes con FM, Veldhuijzen et al. (2012) encontraron que la diferencia de TRs entre condiciones (incongruente – congruente) era similar en pacientes y controles, concluyendo que estos pacientes no mostraban alteraciones en el control cognitivo o en procesos inhibitorios. Los resultados conductuales obtenidos en este experimento llevan a la misma conclusión. Sin embargo, las diferencias entre grupos observadas en la potencia de theta en la condición incongruente (especialmente a latencias más tardías) sugieren que si existen alteraciones en mecanismos implicados en el control cognitivo de estos pacientes.

En conclusión, en este experimento proporcionamos evidencias convergentes que sugieren que las pacientes con FM muestran mayor nivel de ruido neural. Tales alteraciones pueden explicar las quejas cognitivas y problemas atencionales que estos pacientes, a menudo, manifiestan. Este es el primer intento de relacionar el dolor crónico con el ruido neural, por lo que se necesita más investigación para comprobar como el ruido y procesos relacionados (como la resonancia estocástica) pueden afectar a la hipersensibilidad en la FM. Esta nueva

explicación sugiere que procedimientos de neuromodulación centrados en reducir el ruido y aumentar la sincronización de las poblaciones neurales puede ser beneficiosos para mejorar los síntomas de la FM.

4.4. Discusión general

En esta tesis tratamos de profundizar en la comprensión de las alteraciones cognitivas que muestran los pacientes con FM, estudiando los mecanismos cerebrales subyacentes. Para ello, además del registro de la ejecución conductual, obtuvimos diferentes índices de actividad eléctrica cortical con una gran resolución temporal. En concreto, estudiamos mediante registros de EEG la actividad biológica cortical global y la actividad relacionada con procesos de inhibición motora; además, se analizaron los cambios de potencia en frecuencias del EEG asociadas al procesamiento de estímulos y la conectividad y coordinación entre regiones, durante la realización de tareas que en las que están implicadas la atención, la memoria de trabajo y el control cognitivo.

Los resultados obtenidos a partir de esta metodología de análisis del EEG, registrado durante la realización de 3 tareas de distinta naturaleza- una tarea *stop*, una tarea de ejecución continua *2-back* y la tarea *MSIT*-, son consistentes y nos permiten avanzar en la comprensión de los déficits cognitivos que presentan los pacientes con FM.

En primer lugar, durante la tarea *stop*, observamos una menor activación global alrededor de los 450 ms en las pacientes estudiadas, lo que sugiere una implicación reducida de recursos atencionales. Este dato es consistente con los resultados obtenidos en las tareas *n-back* y *MSIT*, donde observamos también una menor modulación de la potencia de alfa y theta durante el procesamiento de los estímulos. Esta movilización deficiente de recursos atencionales en las pacientes se manifiesta tanto en procesos de atención *bottom-up* (menor disminución de la potencia de alfa, que refleja una desinhibición reducida de áreas relevantes para la tarea (Klimesch et al., 2007); como en mecanismos *top-down* (menor aumento de la potencia de theta, que refleja deficiencias en procesos de control cognitivo (Cavanagh et al., 2012). Además, como observamos en la potencia de alfa durante la tarea *MSIT*, las pacientes parecen mostrar un peor ajuste entre la asignación de recursos de procesamiento y la dificultad de la tarea.

Junto a la reducida implicación atencional también observamos una menor sincronización y coordinación entre regiones cerebrales distantes en las pacientes. Tanto en la tarea *2-back* como en la *MSIT* encontramos índices más bajos de sincronización de fase en la banda de frecuencia theta. Cabe señalar la congruencia de los resultados obtenidos en los experimentos 2 y 3, a pesar de las diferencias en cuanto a la muestra, paradigma de estimulación y metodología de análisis de conectividad empleada. En la tarea *MSIT*, obtuvimos además índices de mayor ruido neural, que pueden ser el reflejo de una actividad cerebral más descoordinada.

El análisis de los patrones de actividad cerebral junto con los índices de ejecución conductual y la composición de las muestras implicadas en los 3 estudios nos permite obtener un perfil más preciso de la disfunción cognitiva en la FM.

En primer lugar, los datos muestran que no siempre los índices conductuales reflejan adecuadamente la existencia de alteraciones en el procesamiento cerebral. En la tarea *stop* obtuvimos indicadores electrofisiológicos que sugieren una menor modulación de la actividad encefálica global, pero no deficiencias en la ejecución conductual.

Los datos también sugieren que las alteraciones cognitivas pueden aparecer sólo en tareas que implican una mayor dificultad o exigencia atencional. Las pacientes no tuvieron ninguna dificultad para realizar una tarea simple de inhibición reactiva (tarea *stop*), en la que no se observaron diferencias ni a nivel conductual ni en índices electrofisiológicos de la inhibición (similar amplitud de N2 y P3). Las diferencias conductuales solamente se manifestaron ante una tarea de mayor complejidad (la MSIT). Este resultado coincide con estudios previos que encontraron alteraciones solo ante tareas de mayor dificultad o que incluyen información distractora (Leavitt & Katz, 2006), y van también en la línea de estudios previos de nuestro grupo de investigación, que no evidenciaron diferencias entre pacientes y controles sanas en índices de actividad cerebral relacionados con procesos básicos o fases iniciales del procesamiento de la

información (Carrillo-de-la-Peña, Triñanes, González-Villar, Gómez-Perretta, & García-Larrea, 2015).

Por otro lado, aunque las pacientes con FM refieren muy a menudo de problemas de atención, concentración y memoria, los datos obtenidos sugieren que las quejas cognitivas no siempre se reflejan a nivel conductual en cualquier condición o tipo de paciente. En nuestro caso, únicamente encontramos diferencias significativas en los índices conductuales en el estudio 3, precisamente en el que utilizamos una muestra compuesta por pacientes FM que informaban de dificultades cognitivas de moderadas a severas.

El presente trabajo representa una aproximación novedosa a la comprensión de las dificultades cognitivas en la fibromialgia. La mayoría de estudios existentes se han centrado en analizar índices conductuales obtenidos en tareas de atención o memoria de trabajo, o en analizar la actividad eléctrica cerebral asociada a tareas simples de discriminación de estímulos como el paradigma oddball (Berryman et al., 2014). Solo conocemos un estudio previo que haya utilizado la descomposición tiempo-frecuencia del EEG en este tipo de pacientes (Fallon, Chiu, Li, Nurmikko, & Stancak, 2013), aunque estudiando la actividad evocada ante la estimulación táctil, y no para comprobar las alteraciones cognitivas, como en nuestro caso. Tampoco tenemos noticia de la existencia de estudios previos que analizasen índices de la actividad eléctrica cerebral durante la realización de tareas de inhibición, memoria de trabajo o interferencia en la FM.

Nuestros resultados sugieren que los déficits de memoria de trabajo observados en la FM se pueden deber a alteraciones en mecanismos atencionales *bottom-up* y *top-down*. Además, las diferencias electrofisiológicas observadas en la banda de frecuencias theta en localizaciones medio-frontales, se encuentran en la línea de los resultados previos de fMRI, que encontraron alteraciones funcionales en estructuras frontales de la línea media en este tipo de pacientes (Glass et al., 2011; Schmidt-Wilcke et al., 2014).

Las tareas y las técnicas de análisis de la actividad cerebral empleadas en este estudio han permitido comprender mejor los mecanismos subyacentes a la disfunción cognitiva, y proporcionan pistas sobre posibles mecanismos fisiopatológicos de la FM, lo que podría derivar en la implementación de nuevas estrategias de intervención terapéutica. La evidencia disponible hasta este momento sugiere que la fibromialgia es un síndrome de sensibilización central, caracterizado por una respuesta aumentada, especialmente a estímulos somatosensoriales, y una menor eficacia de los mecanismos de inhibición (Clauw, 2014). Los datos obtenidos en este trabajo apoyan la implicación de mecanismos centrales en la FM y aportan una explicación para la presencia de problemas cognitivos.

Consideramos que la hipótesis del ruido neural, que se ha utilizado con éxito para explicar el deterioro cognitivo en el envejecimiento y que se ha relacionado con un desequilibrio en las rutas de GABA/Glutamato (Gao, Peterson, & Voytek, 2016), puede ser también útil para explicar no solo la disfunción

cognitiva de la FM sino también otros de sus síntomas característicos como la alodinia y la hiperalgesia. Hay varias evidencias que apoyan esta hipótesis en la fibromialgia. En concreto, se ha relacionado esta enfermedad con un envejecimiento cerebral prematuro (Kuchinad et al., 2007) y con un desequilibrio entre los mecanismos inhibitorios gabaérgicos y excitatorios glutamatérgicos (Mhalla, de Andrade, Baudic, Perrot, & Bouhassira, 2010; Napadow & Harris, 2014). De hecho la medicación que potencia la transmisión gabaérgica y la que disminuye la glutamatérgica es efectiva para reducir el dolor (Harris et al., 2013).

El presente trabajo también tiene implicaciones de cara al tratamiento de la fibromialgia. Por un lado, las intervenciones farmacológicas que permitan reducir el nivel de ruido neural o restaurar el equilibrio en los neurotransmisores GABA/Glutamato pueden ayudar a mejorar los síntomas de la FM. Por otro lado, intervenciones psicoterapéuticas centradas en el manejo de la atención y la mejora del control cognitivo pueden ser útiles para la reducción de las dificultades de atención, concentración y memoria que los pacientes viven como muy incapacitantes.

A pesar de que los resultados son robustos, es preciso reconocer algunas limitaciones y dificultades.

En primer lugar, el diseño de los estudios no nos ha permitido descartar la influencia de otras variables. Una de las dificultades en el estudio de la FM es la comorbilidad que muestra con trastornos afectivos como la depresión o la

ansiedad (Moriarty et al., 2011; Sephton et al., 2003; Suhr, 2003). Aunque otros trabajos informan de la existencia de disfunción cognitiva, incluso después de controlar las variables afectivas (Dick et al., 2008), hubiese sido interesante analizar este efecto. En este trabajo consideramos esta patología desde un punto de vista global, como una entidad que incluye problemas de dolor, trastornos afectivos, fatiga o problemas del sueño, y optamos por no aislar el efecto de cada una de estas variables. Sugerimos que futuras investigaciones comprueben el efecto de la depresión u otras comorbilidades en las alteraciones electrofisiológicas observadas aquí. Igualmente, dada la existencia de diferentes perfiles de pacientes con fibromialgia (de Souza et al., 2009; Triñanes, González-Villar, Gómez-Perretta, & Carrillo-de-la-Peña, 2014), sugerimos analizar subgrupos y estudiar muestras de pacientes muy homogéneas en futuros trabajos.

Otra de las limitaciones de este trabajo es el posible efecto confundidor de la medicación. Aunque se pidió a las participantes que no consumieran más fármacos de los necesarios, tanto por razones éticas como por evitar una interferencia en su pauta médica habitual, no se les retiró la medicación prescrita (principalmente antidepresivos y ansiolíticos). Los efectos del tratamiento sobre las variables medidas son difíciles de predecir: mientras que algunos fármacos pueden tener efectos negativos en la atención, otros son útiles para reducir los síntomas como el insomnio o la depresión, lo que a su vez debería repercutir en una mejoría de los problemas cognitivos. Por ejemplo, algunos estudios informan de que los pacientes con dolor crónico aumentan sus habilidades cognitivas tras el consumo de opioides, mientras que otros no encontraron diferencias o informan

de efectos negativos (Ersek, Cherrier, Overman, & Irving, 2004). Los efectos son aún más impredecibles con los pacientes polimedicados, como es el caso de algunas de las participantes con FM incluidas en este trabajo. Además, si intentásemos controlar estos efectos mediante la suspensión temporal del fármaco, también se podría inducir efectos negativos sobre la función cognitiva o alteraciones en la actividad cerebral derivados de la abstinencia, que complicarían aún más la interpretación de los datos. A esto se añade la dificultad para elegir qué tipo de medicación se debe interrumpir, y cuál es el periodo suficiente de cese del consumo. Por último, la exclusión de pacientes que no interrumpen su medicación puede afectar a la composición de los grupos. En cualquier caso, consideramos que la muestra utilizada es representativa de las pacientes con FM, compuesta por personas que, muy a menudo, consumen combinaciones de analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos.

Además, el estudio incluyó únicamente participantes femeninas. Dado que la FM parece tener características diferentes dependiendo del género (Yunus, 2002), es posible que también existan diferencias sexuales a nivel de la actividad cerebral. Sin embargo, y debido a que la FM es mucho más prevalente en mujeres que en hombres (Bartels et al., 2009), decidimos reclutar solamente mujeres para tener una muestra más homogénea.

Por último señalar que una de las dificultades del estudio ha sido el empleo de tareas y técnicas de análisis no usadas previamente en nuestro laboratorio, lo que ha obligado a realizar un esfuerzo extra de diseño de tareas, y de

entrenamiento en los procedimientos de análisis, que se ha reflejado en la publicación de algún estudio piloto (González-Villar, Bonilla, & Carrillo-de-la-Peña, 2016; González-Villar, Triñanes, Zurrón, & Carrillo-de-la-Peña, 2014; González-Villar & Carrillo-de-la-Peña, 2017).





5. Conclusiones

Los datos obtenidos en el presente trabajo permiten llegar las siguientes conclusiones:

- Las pacientes con FM no siempre muestran alteraciones a nivel conductual durante el desempeño de tareas utilizadas para evaluar el funcionamiento cognitivo. Las diferencias aparecen solo ante tareas más demandantes o en personas con mayor nivel de quejas cognitivas.
- Las pacientes con FM no muestran alteraciones en índices electrofisiológicos relacionados con la inhibición motora (*stop-N2* y *stop-P3*). Sin embargo, sí que muestran una menor implicación global de recursos neurales durante la ejecución de la tarea *stop*.
- La modulación de la potencia de alfa en localizaciones parieto-occipitales es menor en pacientes con FM. Este resultado sugiere una capacidad reducida para desinhibir áreas corticales relacionadas con el procesamiento de estímulos visuales.
- La modulación de la potencia de theta en localizaciones medio-frontales es menor en pacientes con FM. Este resultado sugiere una menor

implicación de recursos atencionales *top-down* y explica los déficits de control cognitivo observados en esta patología.

- Las pacientes con FM muestran una menor sincronización de la fase de theta entre localizaciones medio-frontales y otras áreas cerebrales. Tanto en la tarea *n-back* como en la *MSIT*, la menor sincronización de theta sugiere problemas para implicar o coordinar redes neurales distantes durante la ejecución de tareas cognitivas.
- La FM se asocia con un mayor nivel de ruido neural. Analizando la pendiente del PSD observamos que las pacientes muestran una menor coordinación de su actividad cerebral, fenómeno que puede estar relacionado con los problemas cognitivos de esta patología.

En definitiva, aquí observamos diferentes alteraciones conductuales y electrofisiológicas que se relacionan con los déficits cognitivos que muestran los pacientes con FM. Dado que la disfunción cognitiva es una de los síntomas más incapacitantes de esta patología (Roth et al., 2005), el hecho de profundizar en el conocimiento de las bases biológicas de estas alteraciones servirá para mejorar la calidad de vida de las personas con fibromialgia.

Referencias

- Abeare, C. A., Cohen, J. L., Axelrod, B. N., Leisen, J. C. C., Mosley-Williams, A., & Lumley, M. A. (2010). Pain, executive functioning, and affect in patients with rheumatoid arthritis. *The Clinical Journal of Pain*, 26(8), 683–9.
- Altmann, E. M., & Trafton, J. G. (2007). Time course of recovery from task interruption: data and a model. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14(6), 1079–84.
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology*, 87(2), 81–97.
- Apkarian, A. V., & Scholz, J. (2006). Shared mechanisms between chronic pain and neurodegenerative disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 3(3), 319–326.
- Apkarian, A. V. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience*, 24(46), 10410–10415.
- Arias, M. (2008). ¿Es la fibromialgia una enfermedad neurológica?. *Neurología*, 23(9), 593-601.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V, Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., ... Keck, P. E. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 944–52.
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), e55–e68.
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 26(9), 2424–33.
- Atallah, B. V., & Scanziani, M. (2009). Instantaneous modulation of gamma oscillation frequency by balancing excitation with inhibition. *Neuron*, 62(4), 566–577.
- Attridge, N., Noonan, D., Eccleston, C., & Keogh, E. (2015). The disruptive effects of pain on n-back task performance in a large general population sample. *Pain*, 156(10), 1–28.
- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, 139(1), 201–208.

- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839.
- Band, G. P. H., van der Molen, M. W., & Logan, G. D. (2003). Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta Psychologica*, 112(2), 105–42.
- Band, G. P., & van Boxtel, G. J. (1999). Inhibitory motor control in stop paradigms: review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta Psychologica*, 101(2–3), 179–211.
- Bar-On Kalfon, T., Gal, G., Shorer, R., & Ablin, J. N. (2016). Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *Journal of Psychosomatic Research*, 87, 30–36.
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79.
- Bartels, E. M., Dreyer, L., Jacobsen, S., Jespersen, A., Bliddal, H., & Danneskiold-Samsøe, B. (2009). Fibromyalgia, diagnosis and prevalence. Are gender differences explainable?. *Ugeskrift for Laeger*, 171(49), 3588–92.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77–100.
- Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, K. J., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, G. L. (2014). Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clinical Psychology Review*, 34(7), 563–579.
- Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, K. J., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, G. L. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(8), 1181–1196.
- Bertolucci, P. H. F., & De Oliveira, F. F. (2013). Cognitive impairment in fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(7).
- Bingel, U., Rose, M., Gläscher, J., & Büchel, C. (2007). fMRI reveals how pain modulates visual object processing in the ventral visual stream. *Neuron*, 55(1), 157–67.
- Boisset-Pioro, M. H., Esdaile, J. M., & Fitzcharles, M. A. (1995). Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 38(2), 235–41.

- Bondy, B., Spaeth, M., Offenbaecher, M., Glatzeder, K., Stratz, T., Schwarz, M., ... Ackenheil, M. (1999). The T102C Polymorphism of the 5-HT_{2A}-Receptor Gene in Fibromyalgia. *Neurobiology of Disease*, 6(5), 433–439.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539–546.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral Cortex*, 11(9), 825–36.
- Breakspear, M. (2017). Dynamic models of large-scale brain activity. *Nature Neuroscience*, 20(3), 340–352.
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277–290.
- Buffington, A. L. H., Hanlon, C. A., & McKeown, M. J. (2005). Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations. *Pain*, 113(1–2), 172–84.
- Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G., & Pfleiderer, B. (2009). Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 71(5), 566–73.
- Bush, G., Holmes, J., Shin, L. M., Surman, C., Makris, N., Mick, E., ... Biederman, J. (2013). Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Psychiatry Research*, 211(1), 88–91.
- Bush, G., & Shin, L. M. (2006). The Multi-Source Interference Task: an fMRI task that reliably activates the cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network. *Nature Protocols*, 1(1), 308–13.
- Bush, G., Shin, L. M., Holmes, J., Rosen, B. R., & Vogt, B. A. (2003). The Multi-Source Interference Task: validation study with fMRI in individual subjects. *Molecular Psychiatry*, 8(1), 60–70.
- Bush, G., Spencer, T. J., Holmes, J., Shin, L. M., Valera, E. M., Seidman, L. J., ... Biederman, J. (2008). Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Archives of General Psychiatry*, 65(1), 102–14.

- Buskila, D., Dan, B., Cohen, H., Hagit, C., Neumann, L., Lily, N., & Ebstein, R. P. (2004). An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Molecular Psychiatry*, 9(8), 730–1.
- Buskila, D., Gladman, D. D., Langevitz, P., Urowitz, S., & Smythe, H. A. (1990). Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Rheumatology*, 17(9), 1202–6.
- Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I., & Carmi, R. (1996). Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 26(3), 605–611.
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. Oxford University Press.
- Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., & Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(1), 68–75.
- Carrillo-de-la-Peña, M. T., Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & García-Larrea, L. (2015). Filtering out repetitive auditory stimuli in fibromyalgia: a study of P50 sensory gating. *European Journal of Pain*, 19(4), 576–84.
- Carrillo-de-la-Peña, M. T., Triñanes, Y., González-Villar, A., Romero-Yuste, S., Gómez-Perretta, C., Arias, M., & Wolfe, F. (2015). Convergence between the 1990 and 2010 ACR diagnostic criteria and validation of the Spanish version of the Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ). *Rheumatology International*, 35(1), 141–51.
- Cattell, R. B. (1966). The scree test for the number of factors. *Multivariate Behavioral Research*, 1(2), 245–76.
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), 414–421.
- Cavanagh, J. F., Zambrano-Vazquez, L., & Allen, J. J. B. (2012). Theta lingua franca: A common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology*, 49(2), 220–238.
- Ceko, M., Bushnell, M. C., & Gracely, R. H. (2012). Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1–8.

- Ceko, M., Gracely, J. L., Fitzcharles, Seminowicz, D. A., Schweinhardt, P., & Bushnell, M. C. (2015). Is a responsive default mode network required for successful working memory task performance? *Journal of Neuroscience*, 35(33), 11595–11605.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *The American Journal of Psychiatry*, 163(7), 1282–4.
- Chudler, E. H., Anton, F., Dubner, R., & Kenshalo, D. R. (1990). Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *Journal of Neurophysiology*, 63(3), 559–69.
- Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Munoz, M. A., Balenzuela, P., Gonzalez-Roldan, A., ... & Montoya, P. (2012). Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 74:55–62.
- Clauw, D. J. (2010). Pain management: Fibromyalgia drugs are “as good as it gets” in chronic pain. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(8), 439–40.
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 311(15), 1547–55.
- Cohen, H., Buskila, D., Neumann, L., & Ebstein, R. P. (2002). Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis & Rheumatism*, 46(3), 845–847.
- Cohen, M. X. (2014). Analyzing neural time series data: Theory and practice. MIT Press.
- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, 40(4), 208–218.
- Cohen, M. X., & Van Gaal, S. (2013). Dynamic interactions between large-scale brain networks predict behavioral adaptation after perceptual errors. *Cerebral Cortex*, 23(5), 1061–1072.
- Cook, D. B., Lange, G., Ciccone, D. S., Liu, W.-C., Steffener, J., & Natelson, B. H. (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 31(2), 364–78.
- Cooper, P. S., Wong, A. S. W., Fulham, W. R., Thienel, R., Mansfield, E., Michie, P. T., & Karayanidis, F. (2015). Theta frontoparietal connectivity associated with proactive and reactive cognitive control processes. *NeuroImage*, 108, 354–363.

- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306–24.
- Correa, A., Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., & Lupiáñez, J. (2011). Temporal preparation and inhibitory deficit in fibromyalgia syndrome. *Brain and Cognition*, 75(3), 211–6.
- Crombez, G., Eccleston, C., Damme, S. Van, Vlaeyen, J. W. S., & Karoly, P. (2012). Fear-avoidance model of chronic pain: the next generation. *The Clinical journal of pain*, 28(6), 475–483.
- Crombez, G., Van Damme, S., & Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain*, 116(1–2), 4–7.
- Davey, C. G., Yücel, M., Allen, N. B., & Harrison, B. J. (2012). Task-related deactivation and functional connectivity of the subgenual cingulate cortex in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 14.
- de Souza, J. B., Goffaux, P., Julien, N., Potvin, S., Charest, J., & Marchand, S. (2009). Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatology International*, 29(5), 509–15.
- De Stefano, R., Selvi, E., Villanova, M., Frati, E., Manganelli, S., Franceschini, E., ... Marcolongo, R. (2000). Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 27(12), 2906–10.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9–21.
- Demirci, S., & Savas, S. (2002). The auditory event related potentials in episodic and chronic pain sufferers. *European Journal of Pain*, 6(3), 239–44.
- Desmeules, J. A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., ... & Vischer, T. L. (2003). Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 48(5), 1420–1429.
- Diamond, A. (2014). Executive functions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 64, 135–168.

- Diaz-Piedra, C., Guzman, M. A., Buéla-Casal, G., & Catena, A. (2016). The impact of fibromyalgia symptoms on brain morphometry. *Brain Imaging and Behavior*, 10(4), 1184–1197.
- Dick, B. D., & Rashiq, S. (2007). Disruption of attention and working memory traces in individuals with chronic pain. *Anesthesia and Analgesia*, 104(5), 1223–1229.
- Dick, B. D., Verrier, M. J., Harker, K. T., & Rashiq, S. (2008). Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain*, 139(3), 610–6.
- Dick, B., Eccleston, C., & Crombez, G. (2002). Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis and Rheumatism*, 47(6), 639–644.
- Dien, J. (2010). The ERP PCA Toolkit: An open source program for advanced statistical analysis of event-related potential data. *Journal of Neuroscience Methods*, 187(1), 138–145.
- Dien, J. (2012). Applying principal components analysis to event-related potentials: A tutorial. *Developmental Neuropsychology*, 37(6), 497–517.
- Dimoska, A., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2006). The auditory-evoked N2 and P3 components in the stop-signal task: Indices of inhibition, response-conflict or error-detection? *Brain and Cognition*, 62(2), 98–112.
- Docampo, E., Escaramís, G., Gratacòs, M., Villatoro, S., Puig, A., Kogevinas, M., ... Rabionet, R. (2014). Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain*, 155(6), 1102–9.
- Dodhia, R. M., & Dismukes, R. K. (2009). Interruptions create prospective memory tasks. *Applied Cognitive Psychology*, 23(1), 73–89.
- Eccleston, C. (1995). Chronic pain and distraction: an experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behaviour Research and Therapy*, 33(4), 391–405.
- Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological Bulletin*, 125(3), 356–366.
- Engel, A. K., & Singer, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(1), 16–25.

- Enriquez-Geppert, S., Eichele, T., Specht, K., Kugel, H., Pantev, C., & Huster, R. J. (2013). Functional parcellation of the inferior frontal and midcingulate cortices in a flanker-stop-change paradigm. *Human Brain Mapping*, 34(7), 1501–1514.
- Enriquez-Geppert, S., Konrad, C., Pantev, C., & Huster, R. J. (2010). Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *NeuroImage*, 51(2), 877–887.
- Ersek, M., Cherrier, M. M., Overman, S. S., & Irving, G. A. (2004). The cognitive effects of opioids. *Pain Management Nursing*, 5(2), 75–93.
- Faisal, A. A., Selen, L. P. J., & Wolpert, D. M. (2008). Noise in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(april), 292–303.
- Fallon, N., Chiu, Y. H., Li, X., Nurmikko, T. J., & Stancak, A. (2013). Ipsilateral cortical activation in fibromyalgia patients during brushing correlates with symptom severity. *Clinical Neurophysiology*, 124(1), 154–63.
- Feng, J., Zhang, Z., Wu, X., Mao, A., Chang, F., Deng, X., ... Shively, J. E. (2013). Discovery of potential new gene variants and inflammatory cytokine associations with fibromyalgia syndrome by whole exome sequencing. *PLoS ONE*, 8(6), e65033.
- Flodin, P., Martinsen, S., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Kosek, E., & Fransson, P. (2014). Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain- and sensorimotor brain areas. *Brain Connectivity*, 4(8), 587–94.
- Foerster, B. R., Nascimento, T. D., DeBoer, M., Bender, M. A., Rice, I. C., Truong, D. Q., ... Da Silva, A. F. (2015). Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 67(2), 576–81.
- Foti, D., Hajcak, G., & Dien, J. (2009). Differentiating neural responses to emotional pictures: evidence from temporal-spatial PCA. *Psychophysiology*, 46(3), 521–30.
- Freeman, W. J., Holmes, M. D., Burke, B. C., & Vanhatalo, S. (2003). Spatial spectra of scalp EEG and EMG from awake humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(6), 1053–1068.
- Freeman, W. J., & Zhai, J. (2009). Simulated power spectral density (PSD) of background electrocorticogram (ECoG). *Cognitive Neurodynamics*, 3(1), 97–103.

- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 474–80.
- Gao, R. (2016). Interpreting the electrophysiological power spectrum. *Journal of Neurophysiology*, 115(2), 628–30.
- Gao, R. D., Peterson, E. J., & Voytek, B. (2016). Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials. *bioRxiv*, 1–31.
- García-Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradie, N., Montero, J., & Moreno, S. (2008). Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Medicina Clínica*, 131 (13), 487-93.
- García-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 33(6), 279–292.
- Gatchel, R. J., McGeary, D. D., McGeary, C. A., & Lippe, B. (2014). Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *The American Psychologist*, 69(2), 119–30.
- Gatzounis, R., Schrooten, M. G. S., Crombez, G., & Vlaeyen, J. W. S. (2014). Interrupted by pain: an anatomy of pain-contingent activity interruptions. *Pain*, 155(7), 1192–5.
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: Bridging selective attention and working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 129–135.
- Gelonch, O., Garolera, M., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2013). Disfunción cognitiva en la fibromialgia. *Revista de Neurología*, 56, 573-88.
- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2016). Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Comprehensive Psychiatry*, 66, 113–22.
- Gerhardt, A., Eich, W., Treede, R.-D., & Tesarz, J. (2017). Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic back pain with chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia. *Pain*, 158(3), 430–439.
- Gervais, R. O., Russell, A. S., Green, P., Allen, L. M., Ferrari, R., & Pieschl, S. D. (2001). Effort testing in patients with fibromyalgia and disability incentives. *The Journal of Rheumatology*, 28(8), 1892–9.

- Gevins, A., Smith, M., McEvoy, L., & Yu, D. (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cerebral Cortex*, 374–385.
- Giannoccaro, M. P., Donadio, V., Incensi, A., Avoni, P., & Liguori, R. (2014). Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle & Nerve*, 49(5), 757–9.
- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 35(2), 299–311.
- Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M.-L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., ... Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 12(12), 1219–29.
- González-Villar, A. J., Bonilla, F. M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2016). When the brain simulates stopping: Neural activity recorded during real and imagined stop-signal tasks. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 16(5), 825-835.
- González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2017). Brain electrical activity signatures during performance of the Multisource Interference Task. *Psychophysiology*, 54(6), 874–881.
- González-Villar, A. J., Triñanes, Y., Zurrón, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2014). Brain processing of task-relevant and task-irrelevant emotional words: an ERP study. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 14(3), 939–50.
- Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M., & Berg, M. a. (1999). Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4), 477–487.
- Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A. B., Petzke, F., Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, 127(4), 835–43.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 46(5), 1333–1343.

- Grisart, J. M., & Plaghki, L. H. (1999). Impaired selective attention in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, 3(4), 325–333.
- Gruber, S. A., Dahlgren, M. K., Sagar, K. A., Gönenc, A., & Killgore, W. D. S. (2012). Age of onset of marijuana use impacts inhibitory processing. *Neuroscience Letters*, 511(2), 89–94.
- Hanslmayr, S., Gross, J., Klimesch, W., & Shapiro, K. L. (2011). The role of alpha oscillations in temporal attention. *Brain Research Reviews*, 67(1–2), 331–343.
- Harding, I. H., Solowij, N., Harrison, B. J., Takagi, M., Lorenzetti, V., Lubman, D. I., ... Yücel, M. (2012). Functional connectivity in brain networks underlying cognitive control in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacology*, 37(8), 1923–33.
- Harmony, T., Alba, A., Marroquín, J. L., & González-Frankenberger, B. (2009). Time-frequency-topographic analysis of induced power and synchrony of EEG signals during a Go/No-Go task. *International Journal of Psychophysiology*, 71(1), 9–16.
- Harper, J., Malone, S. M., & Bernat, E. M. (2014). Theta and delta band activity explain N2 and P3 ERP component activity in a go/no-go task. *Clinical Neurophysiology*, 125(1), 124–132.
- Harris, R. E., Napadow, V., Huggins, J. P., Pauer, L., Kim, J., Hampson, J., ... Clauw, D. J. (2013). Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology*, 119(6), 1453–1464.
- Hauck, M., Domnick, C., Lorenz, J., Gerloff, C., & Engel, A. K. (2015). Top-down and bottom-up modulation of pain-induced oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 375.
- Heckers, S., Weiss, A. P., Deckersbach, T., Goff, D. C., Morecraft, R. J., & Bush, G. (2004). Anterior cingulate cortex activation during cognitive interference in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 707–715.
- Henry, D. E., Chiodo, A. E., & Yang, W. (2011). Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: A review. *PM and R*, 3(12), 1116–1125.
- Hsieh, L.-T., & Ranganath, C. (2014). Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval. *NeuroImage*, 85, 721–729.
- Hsu, M. C., Harris, R. E., Sundgren, P. C., Welsh, R. C., Fernandes, C. R., Clauw, D. J., & Williams, D. A. (2009). No consistent difference in gray matter volume between individuals with

- fibromyalgia and age-matched healthy subjects when controlling for affective disorder. *Pain*, 143(3), 262–7.
- Hu, L., Peng, W., Valentini, E., Zhang, Z., & Hu, Y. (2013). Functional features of nociceptive-induced suppression of alpha band electroencephalographic oscillations. *Journal of Pain*, 14(1), 89–99.
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalée, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: Functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 217-233.
- Huster, R. J., Westerhausen, R., Pantev, C., & Konrad, C. (2010). The role of the cingulate cortex as neural generator of the N200 and P300 in a tactile response inhibition task. *Human Brain Mapping*, 31(8), 1260–71.
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental Brain Research*, 205(1), 1–12.
- Inanici, F. F., & Yunus, M. B. (2004). History of fibromyalgia: past to present. *Current pain and headache reports*, 8(5), 369-378.
- Ishii, R., Canuet, L., Ishihara, T., Aoki, Y., Ikeda, S., Hata, M., ... Takeda, M. (2014). Frontal midline theta rhythm and gamma power changes during focused attention on mental calculation: an MEG beamformer analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(June), 1–10.
- Ishii, R., Shinosaki, K., Ukai, S., Inouye, T., Ishihara, T., Yoshimine, T., ... Takeda, M. (1999). Medial prefrontal cortex generates frontal midline theta rhythm. *Neuroreport*, 10(4), 675–679.
- Jensen, K. B., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., ... Kong, J. (2012). Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Molecular Pain*, 8, 32.
- Jensen, K. B., Srinivasan, P., Spaeth, R., Tan, Y., Kosek, E., Petzke, F., ... Kong, J. (2013). Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis and Rheumatism*, 65(12), 3293–303.
- Jensen, O., Bonnefond, M., & VanRullen, R. (2012). An oscillatory mechanism for prioritizing salient unattended stimuli. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(4), 200–205.

- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(November), 186.
- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*, 13(9), 924–35.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1–2), 295–302.
- Karsdorp, P. A., Geenen, R., & Vlaeyen, J. W. S. (2014). Response inhibition predicts painful task duration and performance in healthy individuals performing a cold pressor task in a motivational context. *European Journal of Pain*, 18(1), 92–100.
- Katsuki, F., & Constantinidis, C. (2014). Bottom-up and top-down attention: different processes and overlapping neural systems. *The Neuroscientist*, 20(5), 509–21.
- Katz, R. S., Heard, A. R., Mills, M., & Leavitt, F. (2004). The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*, 10(2), 53–8.
- Kayser, J., & Tenke, C. E. (2006). Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: II. Adequacy of low-density estimates. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), 369–380.
- Kennedy, A. P., Binder, E. B., Bowman, D., Harenski, K., Ely, T., Cisler, J. M., ... Kilts, C. D. (2012). A common TPH2 haplotype regulates the neural processing of a cognitive control demand. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 159B(7), 829–40.
- Keogh, E., Cavill, R., Moore, D. J., & Eccleston, C. (2014). The effects of menstrual-related pain on attentional interference. *Pain*, 155(4), 821–827.
- Kim, S.-H., Chang, Y., Kim, J.-H., Song, H.-J., Seo, J., Kim, S.-H., ... Kim, S.-K. (2011). Insular cortex is a trait marker for pain processing in fibromyalgia syndrome--blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging study in Korea. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(6 Suppl 69), S19-27.
- Kim, S.-K., Kim, S.-H., Nah, S.-S., Lee, J. H., Hong, S.-J., Kim, H.-S., ... Lee, S.-S. (2013). Association of guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 gene polymorphisms with

- fibromyalgia syndrome in a Korean population. *The Journal of Rheumatology*, 40(3), 316–22.
- Kirmizi-Alsan, E., Bayraktaroglu, Z., Gurvit, H., Keskin, Y. H., Emre, M., & Demiralp, T. (2006). Comparative analysis of event-related potentials during Go/NoGo and CPT: decomposition of electrophysiological markers of response inhibition and sustained attention. *Brain Research*, 1104(1), 114–28.
- Klimesch, W. (2012). A-Band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 606–17.
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88.
- Kok, A. (1999). Varieties of inhibition: manifestations in cognition, event-related potentials and aging. *Acta Psychologica*, 101(2–3), 129–58.
- Kok, A., Ramautar, J. R., De Ruiter, M. B., Band, G. P. H., & Ridderinkhof, K. R. (2004). ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology*, 41(1), 9–20.
- Kondo, H., Morishita, M., Osaka, N., Osaka, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). Functional roles of the cingulo-frontal network in performance on working memory. *NeuroImage*, 21(1), 2–14.
- Kosmidis, M. L., Koutsogeorgopoulou, L., Alexopoulos, H., Mamali, I., Vlachoyiannopoulos, P. G., Voulgarelis, M., ... Dalakas, M. C. (2014). Reduction of Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: a controlled study. *Journal of the Neurological Sciences*, 347(1–2), 143–7.
- Kravitz, H. M., & Katz, R. S. (2015). Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatology International*, 1115–1125.
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. a., Wood, P. B., Chizh, B. a., & Bushnell, M. C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?. *Journal of Neuroscience*, 27(15), 4004–4007.
- Lachaux, J. P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194–208.

- Landrø, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (1997). Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(3), 297–306.
- Lau, B. K., & Vaughan, C. W. (2014). Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Current Opinion in Neurobiology*, 29, 159–64.
- Lawrence, A. J., Luty, J., Bogdan, N. A., Sahakian, B. J., & Clark, L. (2009). Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology*, 207(1), 163–72.
- Le Bars, D., Villanueva, L., Bouhassira, D., & Willer, J. C. (1992). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patologicheskaja Fiziologija I Eksperimental'naia Terapija*, (4), 55–65.
- Leavitt, F., & Katz, R. S. (2006). Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 33(1), 127–132.
- Leavitt, F., Katz, R. S., Mills, M., & Heard, A. R. (2002). Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*, 8(2), 77–84.
- Legrain, V., Damme, S. Van, Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. a., & Crombez, G. (2009). A neurocognitive model of attention to pain: Behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*, 144(3), 230–232.
- Legrain, V., Guérit, J.-M., Bruyer, R., & Plaghki, L. (2003). Electrophysiological correlates of attentional orientation in humans to strong intensity deviant nociceptive stimuli, inside and outside the focus of spatial attention. *Neuroscience Letters*, 339(2), 107–10.
- Legrain, V., Perchet, C., & García-Larrea, L. (2009). Involuntary orienting of attention to nociceptive events: neural and behavioral signatures. *Journal of Neurophysiology*, 102(4), 2423–34.
- Leventhal, L. J., Nades, S. J., & Freundlich, B. (1991). Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis & Rheumatism*, 34(10), 1319–1324.
- Liberati, G., Klöcker, A., Safronova, M. M., Ferrão Santos, S., Ribeiro Vaz, J.-G., Raftopoulos, C., & Mouraux, A. (2016). Nociceptive local field potentials recorded from the human insula are not specific for nociception. *PLoS Biology*, 14(1), e1002345.

- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2), 216–22.
- Littlejohn, G. (2015). Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(11), 639–48.
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 10(2), 276–91.
- Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron*, 80(5), 1112–28.
- Luerding, R., Weigand, T., Bogdahn, U., & Schmidt-Wilcke, T. (2008). Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: Structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain*, 131(12), 3222–3231.
- Luu, P., Tucker, D. M., & Makeig, S. (2004). Frontal midline theta and the error-related negativity: Neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1821–1835.
- Mao, C. P., Zhang, Q. L., Bao, F. X., Liao, X., Yang, X. L., & Zhang, M. (2014). Decreased activation of cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network during an attention-demanding task in patients with chronic low back pain. *Neuroradiology*, 903–912.
- Martínez-Jauand, M., Sitges, C., Rodríguez, V., Picornell, A., Ramon, M., Buskila, D., & Montoya, P. (2013). Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *European Journal of Pain*, 17(1), 16–27.
- Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., & Ribas, B. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(4), 519.
- Matsuda, J. B., Barbosa, F. R., Morel, L. J. F., França, S. de C., Zingaretti, S. M., da Silva, L. M., ... Fachin, A. L. (2010). Serotonin receptor (5-HT 2A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: triggers of fibromyalgia? *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(2), 141–9.

- McCracken, L. M., & Iverson, G. L. (2001). Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(5), 392–6.
- McMahon, S. B., Koltzenburg, M., Tracey, I., & Turk, D. (2013). Wall & Melzack's Textbook of Pain (sixth edit). Elsevier Health Sciences.
- Melzack, R. (2005). Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Practice*, 5(2), 85–94.
- Mercado, F., González, J. L., Barjola, P., Fernández-Sánchez, M., López-López, A., Alonso, M., & Gómez-Esquer, F. (2013). Brain correlates of cognitive inhibition in fibromyalgia: Emotional intrusion of symptom-related words. *International Journal of Psychophysiology*, 88(2), 182–192.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). Classification of chronic pain (Second edi). Seattle: IASP Press.
- Metz, A. E., Yau, H.-J., Centeno, M. V., Apkarian, A. V., & Martina, M. (2009). Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), 2423–8.
- Mhalla, A., de Andrade, D. C., Baudic, S., Perrot, S., & Bouhassira, D. (2010). Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*, 149(3), 495–500.
- Mizuhara, H., & Yamaguchi, Y. (2007). Human cortical circuits for central executive function emerge by theta phase synchronization. *NeuroImage*, 36(1), 232–244.
- Moayedi, M., Weissman-Fogel, I., Salomons, T. V., Crawley, A. P., Goldberg, M. B., Freeman, B. V., ... Davis, K. D. (2012). Abnormal gray matter aging in chronic pain patients. *Brain Research*, 1456, 82–93.
- Montejo-Carrasco, P., Montenegro, P. M., & Sueiro, M. J. (2012). The memory failures of everyday questionnaire (MFE): internal consistency and reliability. *The Spanish Journal of Psychology*, 15(2), 768–76.
- Moore, D. J., Keogh, E., & Eccleston, C. (2012). The interruptive effect of pain on attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 65(3), 565–586.
- Moore, D. J., Keogh, E., & Eccleston, C. (2013). Headache impairs attentional performance. *Pain*, 154(9), 1840–5.

- Moriarty, O., & Finn, D. P. (2014). Cognition and pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 8(2), 130–6.
- Moriarty, O., McGuire, B. E., & Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 385–404.
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *Journal of Neurophysiology*, 101(6), 3258–69.
- Müller, V., & Anokhin, A. P. (2012). Neural synchrony during response production and inhibition. *PLoS ONE*, 7(6), 1–11.
- Munguía-Izquierdo, D., Legaz-Arrese, A., Moliner-Urdiales, D., & Reverter-Masía, J. (2008). [Neuropsychological performance in patients with fibromyalgia syndrome: relation to pain and anxiety]. *Psicothema*, 20(3), 427–31.
- Muñoz, M., & Esteve, R. (2005). Reports of memory functioning by patients with chronic pain. *The Clinical Journal of Pain*, 21(4), 287–91.
- Murray, M. M., Brunet, D., & Michel, C. M. (2008). Topographic ERP analyses: a step-by-step tutorial review. *Brain Topography*, 20(4), 249–64.
- Napadow, V., & Harris, R. E. (2014). What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of 'centralized' pain? *Arthritis Research & Therapy*, 16(4), 425.
- Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis and Rheumatism*, 62(8), 2545–2555.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17–26.
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). *Electric fields of the brain*. Oxford University Press.
- Offenbaeher, M., Bondy, B., de Jonge, S., Glatzeder, K., Krüger, M., Schoeps, P., & Ackenheil, M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and Rheumatism*, 42(11), 2482–8.

- Onton, J., Delorme, A., & Makeig, S. (2005). Frontal midline EEG dynamics during working memory. *NeuroImage*, 27(2), 341–356.
- Oosterman, J. M., Derksen, L. C., van Wijck, A. J. M., Veldhuijzen, D. S., & Kessels, R. P. C. (2011). Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *The Clinical Journal of Pain*, 27(1), 70–5.
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779–3787.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59.
- Palva, S., & Palva, J. M. (2007). New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30(4), 150–8.
- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatism*, 44(9), 2125–2133.
- Peirce, J. W. (2008). Generating stimuli for neuroscience using psychopy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2(January), 10.
- Peng, W., Hu, L., Zhang, Z., & Hu, Y. (2014). Changes of spontaneous oscillatory activity to tonic heat pain. *PloS One*, 9(3), e91052.
- Peng, W., & Tang, D. (2016). Pain related cortical oscillations: methodological advances and potential applications. *Frontiers in computational neuroscience*, 10(February), 1–10.
- Penttonen, M., & Buzsáki, G. (2003). Natural logarithmic relationship between brain oscillators. *Thalamus & Related Systems*, 2(2), 145–152.
- Perchet, C., Godinho, F., Mazza, S., Frot, M., Legrain, V., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2008). Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO₂ or Nd:YAP lasers. *Clinical Neurophysiology*, 119(11), 2615–22.
- Perrot, S., & Russell, I. J. (2014). More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: A meta-analysis examining six core symptoms. *European Journal of Pain*, 18(8), 1067–1080.

- Pesonen, M., Hämäläinen, H., & Krause, C. M. (2007). Brain oscillatory 4–30 Hz responses during a visual n-back memory task with varying memory load. *Brain Research*, 1138, 171–177.
- Peyron, R., Laurent, B., & García-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*, 30(5), 263–88.
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842–57.
- Phillips, K., & Clauw, D. J. (2011). Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head. Best Practice & Research. *Clinical Rheumatology*, 25(2), 141–54.
- Podvalny, E., Noy, N., Harel, M., Bickel, S., Chechik, G., Schroeder, C. E., ... Malach, R. (2015). A unifying principle underlying the extracellular field potential spectral responses in the human cortex. *Journal of Neurophysiology*, 114(1), 505–19.
- Pujol, J., López-Solà, M., Ortiz, H., Vilanova, J. C., Harrison, B. J., Yücel, M., ... Deus, J. (2009). Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of FMRI. *PloS One*, 4(4), e5224.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* (New York, N.Y.), 277(5328), 968–71.
- Ramautar, J. R., Kok, A., & Ridderinkhof, K. R. (2004). Effects of stop-signal probability in the stop-signal paradigm: the N2/P3 complex further validated. *Brain and Cognition*, 56(2), 234–52.
- Ramautar, J. R., Kok, A., & Ridderinkhof, K. R. (2006). Effects of stop-signal modality on the N2/P3 complex elicited in the stop-signal paradigm. *Biological Psychology*, 72(1), 96–109.
- Randall, W. M., & Smith, J. L. (2011). Conflict and inhibition in the cued-Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2400–7.
- Reckziegel, D., Raschke, F., Cottam, W. J., & Auer, D. P. (2016). Cingulate GABA levels inversely correlate with the intensity of ongoing chronic knee osteoarthritis pain. *Molecular Pain*, 12(0).
- Rémy, F., Frankenstein, U. N., Mincic, A., Tomanek, B., & Stroman, P. W. (2003). Pain modulates cerebral activity during cognitive performance. *NeuroImage*, 19(3), 655–64.

- Reyero, F., Ponce, G., Rodriguez-Jimenez, R., Fernandez-Dapica, P., Taboada, D., Martin, V., ...
 Palomo, T. (2011). High frequency of childhood ADHD history in women with fibromyalgia.
European Psychiatry, 26(8), 482–3.
- Rodriguez-Pintó, I., Agmon-Levin, N., Howard, A., & Shoenfeld, Y. (2014). Fibromyalgia and
 cytokines. *Immunology Letters*, 161(2), 200–3.
- Roelofs, J., Peters, M. L., Zeegers, M. P. A., & Vlaeyen, J. W. S. (2002). The modified Stroop
 paradigm as a measure of selective attention towards pain-related stimuli among chronic
 pain patients: a meta-analysis. *European Journal of Pain*, 6(4), 273–81.
- Roth, R. S., Geisser, M. E., Theisen-Goodvich, M., & Dixon, P. J. (2005). Cognitive complaints are
 associated with depression, fatigue, female sex, and pain catastrophizing in patients with
 chronic pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(6), 1147–1154.
- Rubia, K., Smith, A. B., Taylor, E., & Brammer, M. (2007). Linear age-correlated functional
 development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and
 anterior cingulate during error-related processes. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1163–
 1177.
- Salthouse, T. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of International Neuropsychology*,
 16(5), 754–760.
- Sanz, J., & Vázquez, C. (1998). Reliability, validity, and normative data of the Beck Depression
 Inventory. *Psicothema*, 10(2), 303–318.
- Sawaddiruk, P., Paiboonworachat, S., & Chattipakorn, N. (2017). Alterations of brain activity in
 fibromyalgia patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 38, 13–22.
- Schall, J. D., Stuphorn, V., & Brown, J. W. (2002). Monitoring and control of action by the frontal
 lobes. *Neuron*, 36(2), 309–22.
- Schmidt-Wilcke, T., Kairys, A., Ichesco, E., Fernandez-Sanchez, M. L., Barjola, P., Heitzeg, M., ...
 Williams, D. A. (2014). Changes in clinical pain in fibromyalgia patients correlate with
 changes in brain activation in the cingulate cortex in a response inhibition task. *Pain
 Medicine*, 1346–1358.

- Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Straube, A., Kämpfe, N., Draganski, B., Diener, H. C., ... May, A. (2005). Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*, 65(9), 1483–6.
- Schmidt-Wilcke, T., Lueding, R., Weigand, T., Jürgens, T., Schuierer, G., Leinisch, E., & Bogdahn, U. (2007). Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study. *Pain*, 132 Suppl, S109-16.
- Schoen, C. J., Ablin, J. N., Ichescio, E., Bhavsar, R. J., Kochlefl, L., Harris, R. E., ... Harte, S. E. (2016). A novel paradigm to evaluate conditioned pain modulation in fibromyalgia. *Journal of Pain Research*, 9, 711–719.
- Schroeder, C. E., & Lakatos, P. (2009). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends in Neurosciences*, 32(1), 9–18.
- Schulz, E., May, E. S., Postorino, M., Tiemann, L., Nickel, M. M., Witkovsky, V., ... Ploner, M. (2015). Prefrontal gamma oscillations encode tonic pain in humans. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4407–4414.
- Schweinhardt, P., & Bushnell, M. C. (2010). Pain imaging in health and disease--how far have we come? *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3788–97.
- Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2007). Interactions of pain intensity and cognitive load: the brain stays on task. *Cerebral Cortex*, 17(6), 1412–22.
- Seo, J., Kim, S.-H., Kim, Y.-T., Song, H., Lee, J., Kim, S.-H., ... Chang, Y. (2012). Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS ONE*, 7(6), e37808.
- Sephton, S. E., Studts, J. L., Hoover, K., Weissbecker, I., Lynch, G., Ho, I., ... Salmon, P. (2003). Biological and psychological factors associated with memory function in fibromyalgia syndrome. *Health Psychology*, 22(6), 592–7.
- Serra, J., Collado, A., Solà, R., Antonelli, F., Torres, X., Salgueiro, M., ... Bostock, H. (2014). Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Annals of Neurology*, 75(2), 196–208.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(3), 154–167.

- Shehzad, Z., DeYoung, C. G., Kang, Y., Grigorenko, E. L., & Gray, J. R. (2012). Interaction of COMT val158met and externalizing behavior: relation to prefrontal brain activity and behavioral performance. *NeuroImage*, 60(4), 2158–68.
- Sherrington, C. S. (1906). The integrative action of the nervous system. Cambridge: Yale University Press.
- Siapas, A. G., Lubenov, E. V., & Wilson, M. A. (2005). Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, 46(1), 141–151.
- Skrandies, W. (1998). Evoked potential correlates of semantic meaning - A brain mapping study. *Brain Research* (Vol. 6).
- Smith, S. (2015). Linking cognition to brain connectivity. *Nature Neuroscience*, 19(1), 7–9.
- Smith, S. B., Maixner, D. W., Fillingim, R. B., Slade, G., Gracely, R. H., Ambrose, K., ... Diatchenko, L. (2012). Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 64(2), 584–93.
- Smythe, H. A., & Moldofsky, H. (1977). Two contributions to understanding of the " fibrositis" syndrome. *Bulletin on the rheumatic diseases*, 28(1), 928.
- Srinivasan, R., Winter, W. R., Ding, J., & Nunez, P. L. (2007). EEG and MEG coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *Journal of Neuroscience Methods*, 166(1), 41–52.
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193.
- Staud, R. (2012). Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(5), 577–85.
- Staud, R., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2007). Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *The Journal of Pain*, 8(11), 893–901.
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91(1–2), 165–75.

- Stickley, A., Koyanagi, A., Takahashi, H., & Kamio, Y. (2016). ADHD symptoms and pain among adults in England. *Psychiatry Research*, 246, 326–331.
- Suhr, J. A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(4), 321–329.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment* 7, 524-532.
- Sunderland, A., Harris, J. E., & Gleave, J. (1984). Memory failures in everyday life following severe head injury. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(2), 127–42.
- Swann, N., Tandon, N., Canolty, R., Ellmore, T. M., McEvoy, L. K., Dreyer, S., ... Aron, A. R. (2009). Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *The Journal of Neuroscience*, 29(40), 12675–12685.
- Tandon, O. P., & Kumar, S. (1993). P3 event related cerebral evoked potential in chronic pain patients. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 37(1), 51–5.
- Tesio, V., Torta, D. M. E., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., ... Castelli, L. (2015). Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care & Research*, 67(1), 143–50.
- Tian, Y., & Yao, D. (2013). Why do we need to use a zero reference? Reference influences on the ERPs of audiovisual effects. *Psychophysiology*, 50(12), 1282–1290.
- Torralba, A., Miquel, A., & Darba, J. (2014). Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal"; *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21(1), 16–22.
- Tort, A. B. L., Komorowski, R., Eichenbaum, H., & Kopell, N. (2010). Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *Journal of Neurophysiology*, 104(2), 1195–1210.
- Torta, D. M., Liang, M., Valentini, E., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2012). Dishabituation of laser-evoked EEG responses: dissecting the effect of certain and uncertain changes in stimulus spatial location. *Experimental Brain Research*, 218(3), 361–72.
- Tracey, I. (2005). Nociceptive processing in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(4), 478–87.

- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., ... Wang, S. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003–7.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2–3), 105–11.
- Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2014). Profiles in fibromyalgia: algometry, auditory evoked potentials and clinical characterization of different subtypes. *Rheumatology International*, 34(11), 1571–1580.
- Üçeyler, N., Zeller, D., Kahn, A.-K., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A., ... Sommer, C. (2013). Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, 136(Pt 6), 1857–67.
- Valentini, E., Hu, L., Chakrabarti, B., Hu, Y., Aglioti, S. M., & Iannetti, G. D. (2012). The primary somatosensory cortex largely contributes to the early part of the cortical response elicited by nociceptive stimuli. *NeuroImage*, 59(2), 1571–81.
- Valentini, E., Torta, D. M. E., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2011). Dishabituation of laser-evoked EEG responses: dissecting the effect of certain and uncertain changes in stimulus modality. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(10), 2822–37.
- Valfrè, W., Rainero, I., Bergui, M., & Pinessi, L. (2008). Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*, 48(1), 109–17.
- Van Ryckeghem, D. M. L., Crombez, G., Eccleston, C., Liefoghe, B., & Van Damme, S. (2012). The interruptive effect of pain in a multitask environment: an experimental investigation. *The Journal of Pain*, 13(2), 131–8.
- Vargas-Alarcon, G., Alvarez-Leon, E., Fragoso, J.-M., Vargas, A., Martinez, A., Vallejo, M., & Martinez-Lavin, M. (2012). A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 13(1), 23.
- Vargas-Alarcón, G., Fragoso, J.-M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Vargas, A., Lao-Villadóniga, J.-I., ... Martínez-Lavín, M. (2007). Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 9(5), R110.

- Veldhuijzen, D. S., Kenemans, J. L., Wijck, V. A. J. M., Olivier, B., Kalkman, C. J., & Volkerts, E. R. (2006). Processing capacity in chronic pain patients: A visual event-related potentials study. *Pain*, 121(1), 60–68.
- Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F. V., & Oosterman, J. M. (2012). Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *The Journal of Pain*, 13(5), 507–15.
- Vinck, M., Oostenveld, R., van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. A. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, 55(4), 1548–1565.
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(7), 533–44.
- Vowles, K. E., & McCracken, L. M. (2010). Comparing the role of psychological flexibility and traditional pain management coping strategies in chronic pain treatment outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 48(2), 141–6.
- Voytek, B., Kayser, A. S., Badre, D., Fegen, D., Chang, E. F., Crone, N. E., ... D'Esposito, M. (2015). Oscillatory dynamics coordinating human frontal networks in support of goal maintenance. *Nature Neuroscience*, (July), 1–10.
- Voytek, B., & Knight, R. T. (2015). Dynamic network communication as a unifying neural basis for cognition, development, aging, and disease. *Biological Psychiatry*, 77(12), 1089–1097.
- Voytek, B., Kramer, M. A., Case, J., Lepage, K. Q., Tempesta, Z. R., Knight, R. T., & Gazzaley, A. (2015). Age-Related Changes in 1/f Neural Electrophysiological Noise. *The Journal of Neuroscience*, 35(38), 13257–13265.
- Walitt, B., Fitzcharles, M.-A., Hassett, A. L., Katz, R. S., Häuser, W., & Wolfe, F. (2011). The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. *The Journal of Rheumatology*, 38(10), 2238–46.
- Walitt, B., Roebuck-Spencer, T., Bleiberg, J., Foster, G., & Weinstein, A. (2008). Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatology International*, 28(6), 561–6.

- Walteros, C., Sánchez-Navarro, J. P., Muñoz, M. A., Martínez-Selva, J. M., Chialvo, D., & Montoya, P. (2011). Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(3), 294–301.
- Wang, C., Ulbert, I., Schomer, D. L., Marinkovic, K., & Halgren, E. (2005). Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting. *The Journal of Neuroscience*, 25(3), 604–613.
- Waylonis, G. W., Ronan, P. G., & Gordon, C. (1994). A profile of fibromyalgia in occupational environments. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 73(2), 112–5.
- White, K. P., & Harth, M. (2001). Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*, 5(4), 320-329.
- Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(8), 306–13.
- Wiesenfeld, K., & Moss, F. (1995). Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature*, 373(6509), 33–6.
- Winter, W. R., Nunez, P. L., Ding, J., & Srinivasan, R. (2007). Comparison of the effect of volume conduction on EEG coherence with the effect of field spread on MEG coherence. *Statistics in Medicine*, 26(21), 3946–57.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., ... Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113–22.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600–10.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., ... Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33(2), 160–72.

- Womelsdorf, T., Vinck, M., Leung, L. S., & Everling, S. (2010). Selective theta-synchronization of choice-relevant information subserves goal-directed behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(November), 1–13.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2-15.
- Yao, D. (2001). A method to standardize a reference of scalp EEG recordings to a point at infinity. *Physiological Measurement*, 22(4), 693–711.
- Yücel, M., Harrison, B. J., Wood, S. J., Fornito, A., Wellard, R. M., Pujol, J., ... Pantelis, C. (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64(8), 946–55.
- Yunus, M. B. (2002). Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. *The Journal of Gender-Specific Medicine*, 5(2), 42–7.
- Zunhammer, M., Schweizer, L. M., Witte, V., Harris, R. E., Bingel, U., & Schmidt-Wilcke, T. (2016). Combined glutamate and glutamine levels in pain-processing brain regions are associated with individual pain sensitivity. *Pain*, 157(10), 2248–2256.

Abreviaturas

ACPt	<i>Análisis de Componentes Principales temporal</i>
ACR	<i>Colegio Americano de Reumatología</i>
AINEs	<i>Antiinflamatorios no esteroideos</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BOLD	<i>Blood-Oxygen-Level Dependent</i>
CCA	<i>Corteza Cingulada Anterior</i>
CPM	<i>Conditioned Pain Modulation</i>
dWPLI	<i>debiased Weighted Phase Lag Index</i>
EEG	<i>Electroencefalograma</i>
ERPs	<i>Event-Related Potentials</i>
FM	<i>Fibromialgia</i>
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FSQ	<i>Fibromyalgia Survey Questionnaire</i>
FTs	<i>Factores Temporales</i>
GFP	<i>Global Field Power</i>
GWAS	<i>Genome-Wide Association Study</i>
ICAs	<i>Independent Component Analysis</i>
LEPs	<i>Laser-Evoked Potentials</i>
MFE	<i>Memory Failures of Everyday Questionnaire</i>
MSIT	<i>Multi-Source Interference Task</i>
PCS	<i>Pain Catastrophizing Scale</i>
PEs	<i>Potenciales Evocados</i>
PLV	<i>Phase-Locking Value</i>
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
REST	<i>Reference Electrode Standardization Technique</i>
SSD	<i>Stop-Signal Delay</i>
SSS	<i>Symptom Severity Score</i>
TDAH	<i>Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad</i>
TRs	<i>Tiempos de Reacción</i>
VAS	<i>Visual Analogue-Scale</i>
WPI	<i>Widespread Pain Index</i>